

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/83460 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/42, 401/12, 403/12, 413/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/14, 498/04, 471/04, 513/04

Kohei) [JP/JP]; 〒333-0815 埼玉県川口市北原台2丁目22番地4号 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02034

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 3 月 15 日 (15.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-130371 2000 年 4 月 28 日 (28.04.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

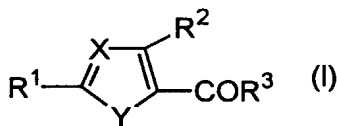
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田幸一郎 (YAMADA, Koichiro) [JP/JP]; 〒349-0212 埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3丁目34番地7 Saitama (JP). 松本健司 (MATSUKI, Kenji) [JP/JP]; 〒355-0811 埼玉県比企郡滑川町大字羽尾1093番地5 Saitama (JP). 大森謙司 (OMORI, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0003 埼玉県浦和市元町1丁目16番6号 Saitama (JP). 吉川公平 (KIKKAWA,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 環状化合物



(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof [wherein X is =CH- or =N-; Y is -NH-, -NR⁴-, -S-, -O-, -CH=N-, -N=CH-, -N=N-, -CH=CH-, or the like; R¹ is lower alkoxy, amino, a nitrogenous heterocyclic group, or a hydroxyl group substituted with a heterocyclic group (wherein each group may be substituted); R² is either a lower alkylamino or lower alkoxy group which may be substituted with aryl, or a lower alkoxy group substituted with a nitrogenous aromatic heterocyclic group; and R³ is aryl, a nitrogenous heterocyclic group, lower alkyl, lower alkoxy, lower cycloalkoxy, a hydroxyl group substituted with a nitrogenous heterocyclic group, or amino (wherein each group may be substituted), or alternatively, R³ and the substituent of Y may be united to form a lactone ring]. The compounds exhibit excellent PDE V inhibitory activity and are useful as preventive or therapeutic agents for various diseases due to dysfunction of the signal transduction through cGMP.

[続葉有]

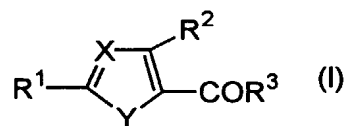


WO 01/83460 A1



(57) 要約:

一般式 (I) :



(式中、Xは=CH—または=N—、Yは—NH—、—NR⁴—、—S—、—O—、—CH=N—、—N=CH—、—N=N—、—CH=CH—、等、R¹は低級アルコキシ、アミノ基、含窒素複素環式基、複素環置換水酸基(いずれも置換されていてもよい)等、R²はアリール置換または非置換低級アルキルアミノまたは低級アルコキシ、または含窒素芳香族複素環置換低級アルコキシ、R³はアリール、含窒素複素環、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロ低級アルコキシ、含窒素複素環置換水酸基またはアミノ基(いずれも置換されていてもよい)、R³とY中の置換基が結合してラクトン環を形成してもよい)で示される化合物または薬理的に許容しうる塩。

本化合物は優れたPDE V阻害作用を示すため、cGMP系シグナル伝達の機能障害に起因する各種疾患の予防・治療剤として有用である。

明 細 書

環状化合物

5 技術分野

本発明はc GMP特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害作用(PDE V阻害作用)を有し医薬として有用な新規環状化合物およびその製法に関する。

背景技術

10 一般に、細胞内セカンドメッセンジャーであるc GMPは、生体内の組織に広く分布するホスホジエステラーゼにより分解され不活性化されるが、該PDE活性を阻害すると、細胞内のc GMPの濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用、血小板凝集抑制作用等が発現することが知られている。

また、このようなc GMP特異的PDE阻害作用(即ち、PDE V阻害作用)を有する化合物は、c GMP系シグナル伝達の機能障害に起因する各種疾患、例えば、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性および急性心不全、肺高血圧症(WO 96/05176等)、前立腺肥大(オーストラリア特許公開9955977)等の治療に有用であることが知られており、さらに女性性機能不全[Vemulapalli ら、ライフ・サイエンシーズ、第67巻、第23-29頁(2000年)(Life Sciences)]、糖尿病性胃不全麻痺[Watkins ら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション、第106巻、第373-384頁(2000年)(J. Clin. Invest.)]、アカラシア[Bortolotti ら、ガストロエンテロロジー、第118巻、第253-257頁(2000年)(Gastroenterology)]、下痢[Mule ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第127巻、第514-520頁(1999年)(Br. J. Pharmacol.)]、便秘[Bakre ら、ジャーナル・オブ・セルラー・バイオケミストリー、第77巻、第159-167頁(2000年)(J. Cell. Biochem.)]、喘息[Turner ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第111巻、第1198-1204頁(1994年)(Br. J. Pharmacol.)]の治療に用いる可能性も報告されてい

る。

さらに、PDE V阻害作用を有する1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニルスルホニル]-4-メチルピペラジン〔一般名；シルデナフィル(Sildenafil)〕が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている〔Boolell ら、ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー サプリメント、第155巻、第5号、第495A頁739(1996年)(The Journal of Urology, Supplement)、Terrett ら、バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第6巻、第15号、第1819頁(1996年)(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters) およびBallard ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー プロシーディング・サプリメント、第118巻、153P(1996年)(British Journal of Pharmacology, Proceeding Supplement)〕。

しかしながら、シルデナフィルには、頭痛、顔面紅潮、消化管障害、鼻炎、色覚異常および勃起持続症等の副作用があることも報告されている〔Irwin ら、ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン、第338巻、第20号、第1397-1404頁(1998年)(The New England Journal of Medicine)、Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁(1998年)(International Journal of Impotence Research) および Goldenberg、クリニカル・セラピューティクス、第20巻、第6号、第1033-1048頁(1998年)(Clinical Therapeutics)〕。

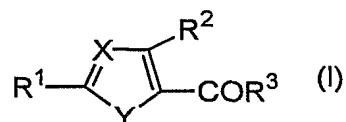
また、イヌの実験において、シルデナフィルは網膜組織の光応答の影響に関してPDE VI阻害作用と相関していることが報告されており〔Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁(1998年)(International Journal of Impotence Research)〕、一方、網膜のPDE VIが視覚機能において重要な役割を奏していることも報告されている〔Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁(1998

年) (International Journal of Impotence Research) および Estrade ら、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第352巻、第157-163頁(1998年) (European Journal of Pharmacology)]。

発明の開示

本発明は、優れたホスホジエステラーゼV(PDE V)阻害作用を有し、かつ副作用の少ない陰茎勃起不全の予防・治療薬として有用な新規環状化合物を提供するものである。さらに、本発明は、このような新規環状化合物の製法をも提供するものである。

本発明は、一般式(I)：



(式中、Xは、式： $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ 、

Yは、式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}$

$\text{H}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{R}^6)=\text{C}-$ 、または
 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ 、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基、

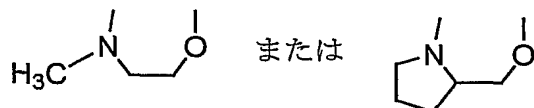
R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよ

い含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基、

R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を表し、

5 また、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



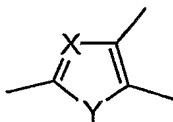
で表されるラクトン環を形成していてもよい、但し、

X が、式： $=N-$ であり、 Y が、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ であり、
 R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換され
 10 たアミノ基であり、そして R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基、または置換されていてもよいシクロ低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

15 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基を表す。)

で示される環状化合物またはその薬理的に許容し得る塩を提供するものである。
 発明を実施するための最良の形態

20 本発明の化合物(I)において、式：



(式中、 X および Y は前記に同じ)

で示される環としては、ベンゼン環または5～6員の単環式含窒素複素環式基が挙げられ、さらに具体的には、フェニル基、またはピロリル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,2,4-トリアジニル基等の5～6員の芳香族単

環式含窒素複素環式基が挙げられる。

R¹で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシアリール基、水酸基置換低級アルキルアリール基、ハロゲン原子置換アリール基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基が挙げられる。

R¹で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、水酸基、低級アルコキシ基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、フェニル基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、インダニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、あるいはインダニルアミノ基が挙げられる。

R¹で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基としては、5～14員単環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の単環式含窒素複素環式基および8～12員の二環式含窒素複素環式基があげられ、さらに具体的には、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基、1H-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル基等の前記5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基に5～6員の芳香族単環式含窒素複素環が縮合した8～10員の二環式含窒素複素環式基が挙げられる。これらの含窒素複素環式基は、水酸基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基置換低級アルキル基、オキシ基、ピリジル基、ピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルバモイル基、ベンゼン環が低級アルコキシ

基で置換されたベンジルアミノ基、およびベンゼン環がハロゲン原子で置換されたベンジルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい。

5 R^1 で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基」としては、ピペリジル基、低級アルキルピペリジル基、およびピリジル基から選ばれる含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基が挙げられる。

10 R^2 で示される「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、5～10員単環もしくは二環式芳香族炭化水素基があげられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。その「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、「置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基」の場合は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、
15 低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基が挙げられ、これらから選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい。また「置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基」の場合は、該アリール基は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子およびシアノ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい。
20

R^2 で示される「含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基」としては、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基およびピラジニル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の含窒素芳香族複素環式基で置換された低級アルコキシ基が挙げられる。

25 R^2 で示される「置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基」としては、例えばインドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基およびジヒドロベンゾイミダゾリル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基

が挙げられる。

5 R^3 で示される「置換されていてもよいアリール基」としては、低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基または1～2個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基が挙げられる。また、「アリール基」としては、5～10員単環もしくは二環式芳香族炭化水素基が挙げられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

10 R^3 で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基としては、5～6員の単環式含窒素複素環式基があげられ、具体的にはピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基やピリミジニル基、ピリダジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基等の5～6員の芳香族単環式含窒素複素環式基が挙げられる。この含窒素複素環式基は低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい。

15 R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」としては、モルホリニル基、ピリジル基、低級アルキルスルホニル基およびジ低級アルコキシホスホニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基が挙げられる。

20 R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-ピリミジニルアミノ基、ジ低級アルキルジオキサニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、ピペリジル基および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基が挙げられる。

25 R^3 で示される「置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基」としては、

例えば、水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基が挙げられる。

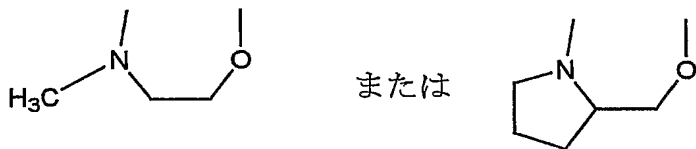
R³で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基」としては、例えば、ピリミジニル基およびシアノ基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基が挙げられる。

R³で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキシ基置換ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシフェノキシ基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、(v) ピリミジニル基、(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、(v i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、(v i i i) オキシ基で置換されていてもよいベンズ [b] モルホリニル基、および (i x) モルホリニル基、(x) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいピペリジル基、(x i) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基置換オキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、および (x ii) 低級アルキル基および低

級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいピリミジニルアミノ基、から選ばれる同一または異なる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

また、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基の保護基としては、ホルミル基、低級アルカノイル基等が挙げられる。

R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 で示される「置換されていてもよいアリール基」としては、低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、「置換されていてもよい含窒素複素環式基」としては、水酸基、低級アルキル基、または水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、「含窒素複素環式基」としては、5～14員単環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の単環式含窒素複素環式基および8～12員の二環式含窒素複素環式基が挙げられ、さらに具体的には、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基等の5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基、1H-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-7-イル基等の前記5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環式基に5～6員の芳香族単環式含窒素複素環が縮合した8～10員の二環式含窒素複素環式基が挙げられる。「置換されていてもよい低級アルコキシ基」としては、低級アルコキシ基、「置換されていてもよいアミノ基」としては、含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられ、また、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい。

また、上記本発明の化合物において、置換基の数を特に記載していない場合は、複数個の場合をも含む（例えば、低級アルキルアミノ基の場合は、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基を含む）ものである。

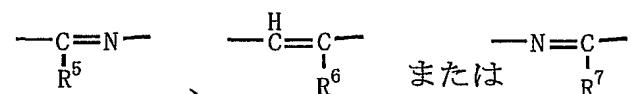
本明細書を通じて、低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソブ

ロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基を意味する。低級アルカノイル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2～7の直鎖または分岐鎖アルカノイル基を意味する。シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～8のシクロアルキルを意味する。低級アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキレン基を意味する。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基、インドリル基、インダニル基等の単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）を意味する。含窒素複素環式基とは、単環または二環式の5～14員含窒素複素環式基を意味する。

本発明の化合物（I）のうち、好ましい化合物としては、一般式（I）において、

Xが、式： =N- であり、

Yが、式： -NH- 、 $\text{-NR}^4\text{-}$ 、 -S- 、 -O- 、 -CH=N- 、 -N=CH- 、 -N=N- 、 -CH=CH- 、



であり、

R^1 が、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

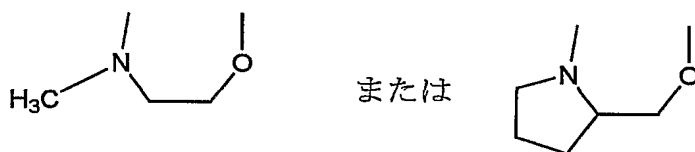
R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置

換アミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^4 、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよく、但し、

Xが、式： $=N-$ であり、

Yが、式： $-CH=N-$ または $N=CH-$ であり、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換されたアミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、他の好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=CH-$ または $=N-$ を表し、

Yが、式： $-NH-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ または $-O-$ を表し、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ

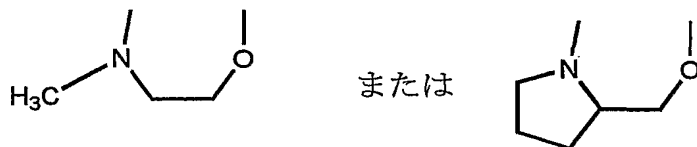
基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含
5 窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコ
10 キシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^4 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいア
ミノ基であり、

また、 R^4 は、 R^3 と互いに結合し、式：

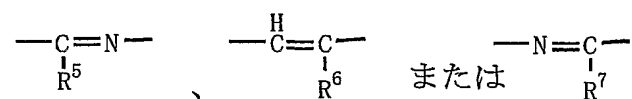


で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) におい
て、

X が、式： $=N-$ であり、

Y が、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ
25 基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素

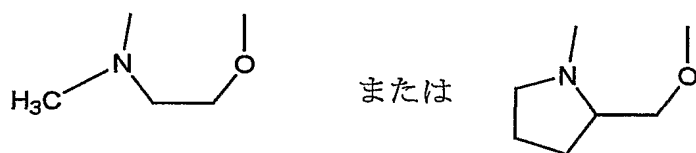
環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキル
アミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含
窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基
5 で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置
換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環
式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコ
キシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい
10 含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよ
い含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換され
ていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) におい
て、

Xが、式： $=N-$ 、

20 Yが、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ 、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ
基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素
環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキル
アミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含
窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基
25 で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置

換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、
但し、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換されたアミノ基であり、

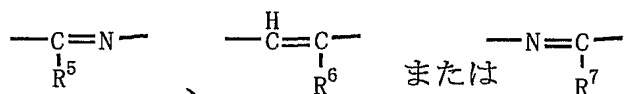
R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基、または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=CH-$ を表し、

Yが、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=N-$ 、



であり、

R^1 が、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置

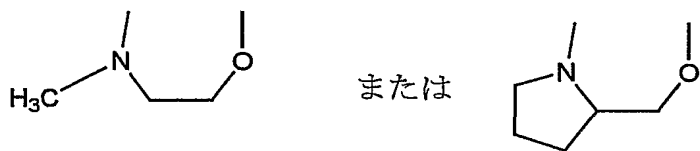
換アミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい

5 含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

Xが、式： $=C-$ であり、

15 Yが、式： $-CH=CH-$ であり、

R^1 が、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

20 R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

25 R^3 が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基である、化

化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

R¹が

5 (1) シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

15 (2) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

20 (4) 水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(5) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、または

(6) シアノ基、

25 R²が

(1) 低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニ

ル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

(2) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

5 (3) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

(4) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

(5) インダニルアミノ基、

10 R^3 が

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基または 1～2 個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

15 (2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(3) モルホリニル基および低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

20 (4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキサニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された低級アルコキシ基、

(5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

(6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置

換水酸基、または

(7)

(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

5 (i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、
10 低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

15 (i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

(v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、

(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

(v i i) モルホリニル基、

20 (v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいピペリジル基、

25 (i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基置換オキシ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、および

(x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピリミジニルアミノ基、

から選ばれる同一または異なる 1 ～ 2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、
 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 が、

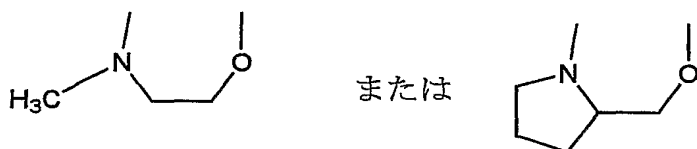
(1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されて
 いてもよい含窒素複素環式基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル
 基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(5) R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) におい
 て、

Xが、式： $=N-$ 、

Yが、式： $-S-$ 、

R^1 が、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

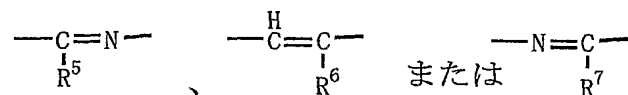
R^2 が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1
 ～ 2 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
 キルアミノ基、

R^3 が、低級アルコキシ基、またはピリミジニル基置換低級アルキル基で置換さ
 れていてもよいアミノ基、である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) におい
 て、

Xが、式： $=N-$ であり、

Yが、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

R^1 が、(1) 低級アルキルアミノ基またはピリジル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、(3) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、または(4) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

R^2 が、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基であり、

R^3 が、(1) フェニル基で置換された低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または(2) (i) 低級アルコキシ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基および低級アルキルピラジニル基から選ばれる同一または異なる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(ii) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または(iii) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 が、

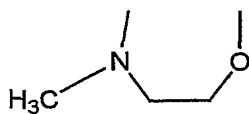
(1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

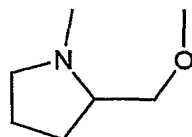
(3) 低級アルコキシ基、

(4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(5) R^3 と互いに結合し、式：



または



で表されるラクトン環を形成していてもよい、化合物が挙げられる。

本発明の化合物（I）のうち、好ましい化合物としては、一般式（I）において、

Xが、式： $=N-$ 、

Yが、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、

5 R¹が

（1）シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

（2）水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

（3）インダニルアミノ基、

（4）水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

（5）シアノ基、または

（6）ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

R²が

（1）低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シア

ノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

5 (2) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

(4) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

10 (5) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

R^3 が

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基または 1～2 個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

15 (2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(3) モルホリニル基および低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

20 (4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキサニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された低級アルコキシ基、

(5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

(6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から

選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置換水酸基、または

(7)

(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

5 (i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキシ基置換ピペラジニル基、
10 低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、
15

(i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

(v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、

(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

20 (v i i) モルホリニル基、

(v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基、および
25

(i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基置換オキシ基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、

(x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよ

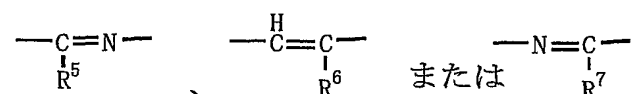
いピリミジニルアミノ基、

から選ばれる同一または異なる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、
である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

X が、式： $=CH-$ を表し、

Y が、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=N-$ 、



であり、

- 10 R^1 が、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、
 R^2 が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1
～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
キルアミノ基、
 R^3 が、(1) 低級アルコキシ基、(2) ピリミジニル基またはモルホリニル基
15 で置換されていてもよい低級アルキル基、または (3) 水酸基で置換されてい
てもよいシクロ低級アルキル基、で置換されていてもよいアミノ基である化合物が
挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

- 20 X が、式： $=C-$ であり、

Y が、式： $-CH=CH-$ であり、

R^1 が、ピリジル基置換低級アルコキシ基または水酸基置換低級アルキル基で置
換されていてもよいピロリジニル基、

- R^2 が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1
25 ～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
キルアミノ基、

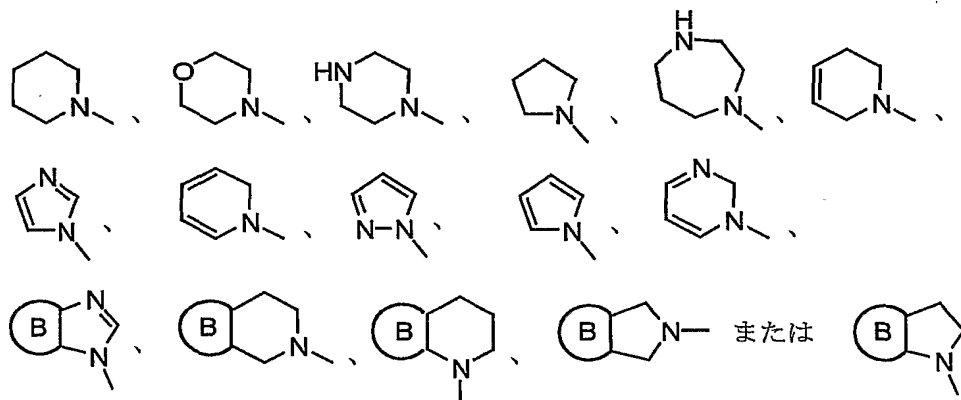
R^3 が、(1) 低級アルコキシ基、または、(2) ピリミジニル基またはモルホ
リニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、である化合物が挙げられる。

本発明の化合物 (I) のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I) において、

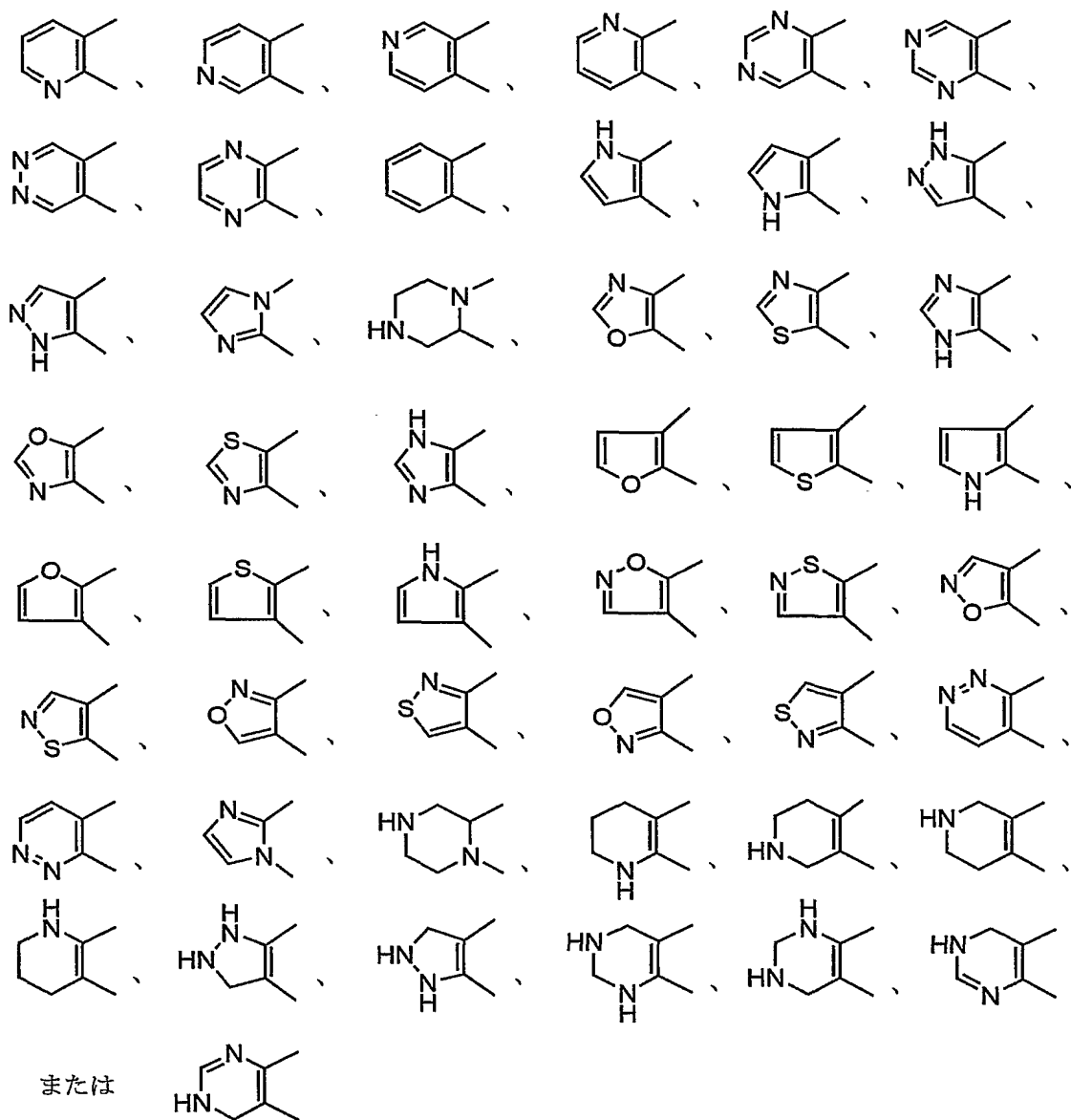
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上のアリール基が単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）、 R^1 、 R^3 、 R^4 、
5 R^5 、 R^6 または R^7 上の含窒素複素環式基が単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基、である化合物が挙げられ、さらに詳しくは、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上の単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）がフェニル基、ナフチル基、インデニル基、またはインダニル基、である化合物が挙げられる。

10 さらに詳しくは、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上の単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基が式：



で示される環であり、環Bが式：



である化合物が挙げられる。

より具体的には、

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 上の単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基が、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、ジヒドロイソインドリル基、テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジル基、ナフチリル基、ピラゾ[3, 4-d]ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジル基、オクタヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジニ

ル基、チアゾロ [4, 5-d] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-d] ピリジル基、
パーヒドロジアゼピニル基、パーヒドロピペラジノ [3, 4-c] ピペラジニル
基、テトラヒドロイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピラ
ゾロ [4, 3-c] ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロ
5 [5, 4-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、
オクタヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチアゾロ [5,
4-c] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-b] ピリジル基、ホモピペラジニル基、
パーヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジニル基、テトラヒドロピリド [4, 3
-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル基、テトラ
10 ヒドロナフチリジル基、である化合物が挙げられる。

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および/または R^7 が不斉原子を有する場合、当該不斉原子に基づ
く光学異性体として存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体およびその混合
15 物のいずれをも含むものである。

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた選択的PDE
V阻害作用を有するため、色覚や血圧への影響も少ないため、陰茎勃起不全等の
予防、治療に用いることができる。

本発明の化合物(I)は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩の形でも
20 医薬用途に使用することができる。化合物(I)の薬理的に許容しうる塩としては、
例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フ
マル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸
塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。

本発明の化合物(I)またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和
25 物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

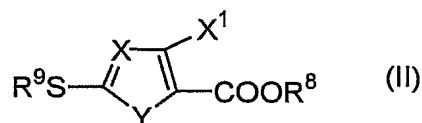
本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、慣用の医薬製剤とし
て用いることができる。これら医薬製剤は、医薬上許容される賦形剤、結合剤、
湿潤剤、崩壊剤、増量剤等の添加剤と共に、常法により製剤化することにより調
製される。

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約0.001～100mg/kg、殊に約0.1～100mg/程度とするのが好ましい。

本発明によれば、化合物(I)は、下記[A法]～[D法]によって製造することができる。

[A法]

本発明の化合物(I)は、一般式(II)：



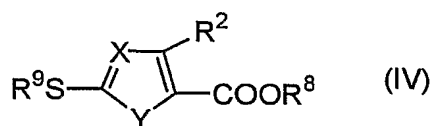
(式中、 X^1 はハロゲン原子、 R^8 はカルボキシル基の保護基、 R^9 は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物と一般式(III)：



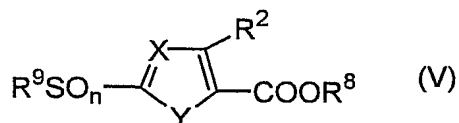
(式中、 R^2 は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とを反応させ、得られる一般式(IV)：



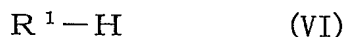
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化して一般式(V)：



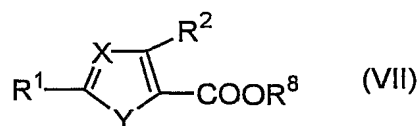
(式中、 n は1または2を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに一般式(VI)：



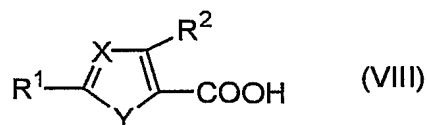
(式中、 R^1 は前記と同一意味を有する)

で示される化合物またはその塩と反応させて一般式(VII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、カルボキシル基の保護基 R^8 を脱離させ一般式(VIII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

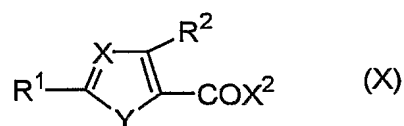
で示される化合物とし、さらに一般式(IX)：



(式中、 R^3 は前記と同一意味を有する)

で示される化合物もしくはその反応性誘導体と反応させることにより製造することができる。

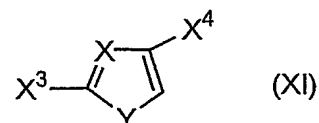
また、本発明の化合物(I)は、化合物(VIII)をハロゲン化して一般式(X)：



(式中、 X^2 はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体と反応させることによっても製造することができる。

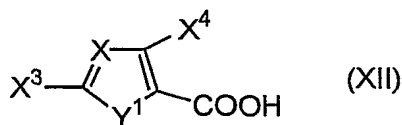
なお、上記化合物(VII)のうち、Yが式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表される化合物は、一般式(XI)：



(式中、 X^3 および X^4 はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有す

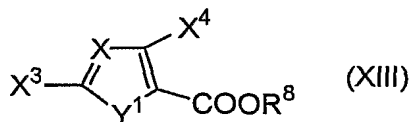
る)

で示されるジハロゲノ化合物において、Yが式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表される化合物を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(XII)：



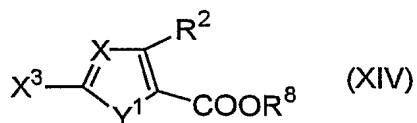
(式中、Y¹が式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物のカルボキシル基を保護して一般式(XIII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

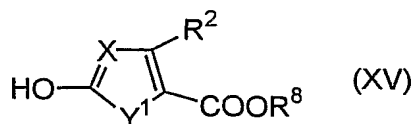
で示される化合物としたのち、化合物(III)と反応させて一般式(XIV)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに化合物(VI)と反応させることによっても製造することができる。

また、上記化合物(XIV)は、Yが式： $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{N}-$ で表される化合物(V)を加水分解し、得られる一般式(XV)：

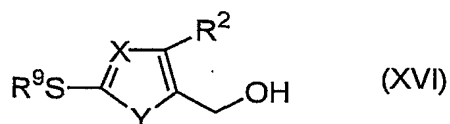


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物をハロゲン化することによっても製造することができる。

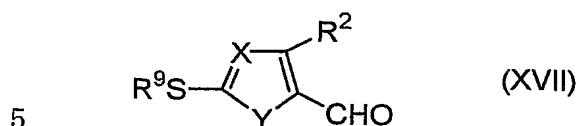
[B法]

本発明の化合物 (I) は、化合物(IV)を還元して得られる一般式(XVI)：



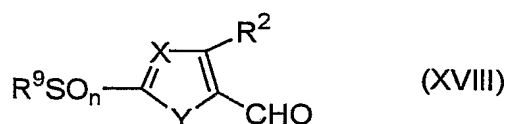
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化して一般式(XVII)：



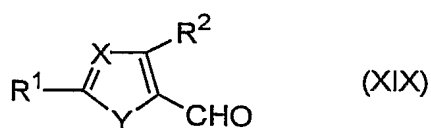
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに酸化して一般式(XVIII)：



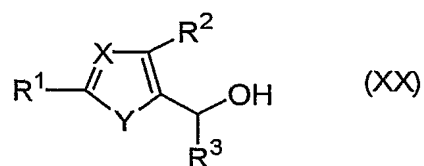
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

10 で示される化合物としたのち、化合物(VI)またはその塩と反応させて一般式
 (XIX) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

15 で示される化合物を得、さらに化合物(IX)もしくはその反応性誘導体と反応させて一般式(XX)：

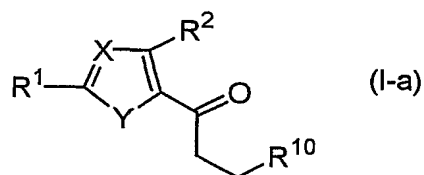


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、ついで酸化することにより製造することができる。

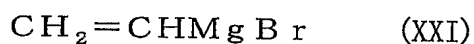
また、本発明の化合物(I)のうち、基R³が低級アルコキシ基置換エチル基も

しくはモルホリノ基置換エチル基である化合物、即ち、一般式(I-a) :

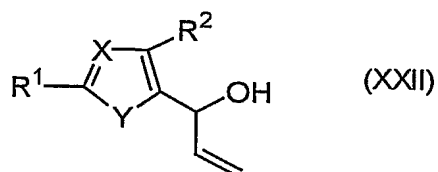


(式中、 R^{10} は低級アルコキシ基もしくはモルホリノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

5 で示される化合物は、化合物(XIX)と式 (XXI) :

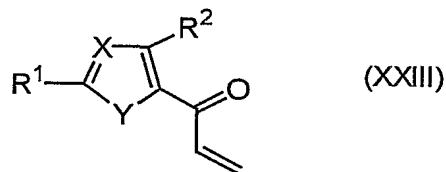


で示されるグリニャール化合物とを反応させ、得られる一般式(XXII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

10 で示される化合物を酸化して一般式(XXIII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに一般式(XXIV) :

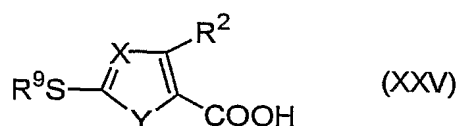


15 (式中、 R^{10} は前記と同一意味を有する)

で示される化合物またはその塩と反応させることによっても製造することができる。

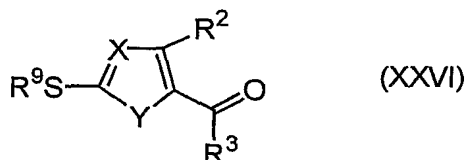
[C法]

本発明の化合物(I)は、化合物(IV)のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離して
20 得られる一般式(XXV) :



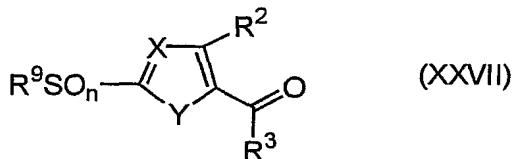
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体とを反応させて一般式 (XXVI) :



5 (式中、記号は前記と同一意味を有する)

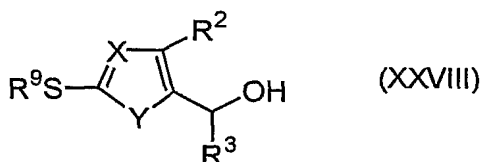
で示される化合物とし、さらに酸化して一般式(XXVII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、化合物(VI)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

10 なお、上記化合物(XXVI)は、化合物(XVII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体とを反応させて得られる一般式(XXVIII) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

15 で示される化合物を酸化することによっても製造することができる。

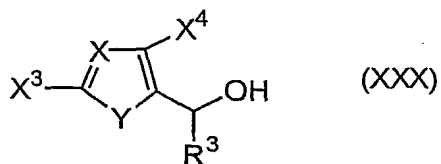
[D法]

本発明の化合物(I)は、ジハロゲノ化合物(XI)と、一般式(XXIX) :



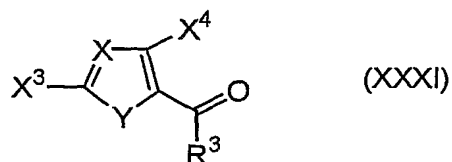
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

20 で示される化合物とを反応させて得られる一般式(XXX) :



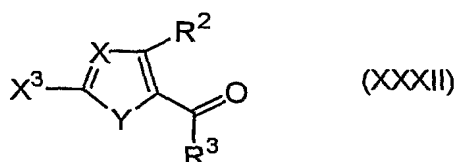
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化して、一般式(XXXI)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

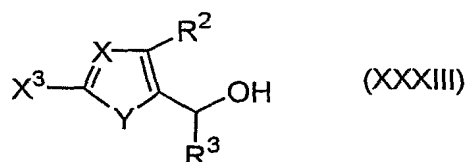
5 で示される化合物に導き、これに化合物(III)を反応させて一般式(XXXII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、さらに化合物(VI)またはその塩を反応させることにより製造することができる。

10 なお、上記化合物(XXXII)は、化合物(XXX)と化合物(III)とを反応させ、得られる一般式(XXXIII)：

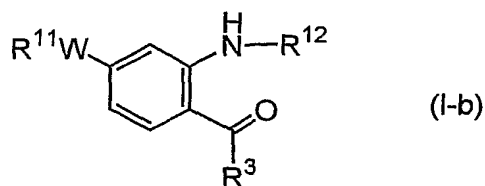


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を酸化することによっても製造することができる。

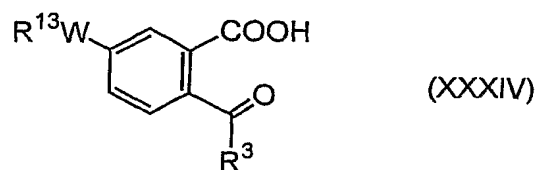
15 [E法]

本発明の化合物(I)のうち、一般式(I - b)：



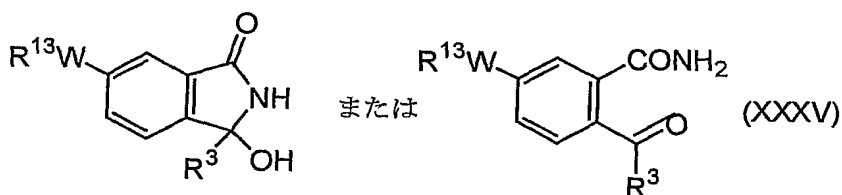
(式中、Wはイミノ基または酸素原子、R¹¹は置換されていてもよい低級アルキル基、R¹²は置換されていてもよいアリール基置換低級アルキル基または含窒素芳香族複素環式基置換低級アルキル基、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物は、一般式(XXXIV)：



(式中、 R^{13} は水酸基の保護基またはアミノ基の保護基を示す)

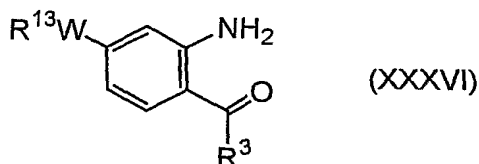
で示される化合物とアンモニアを反応させて得られる、一般式(XXXV)：



5

(式中、記号は前記と同一意味を有する)

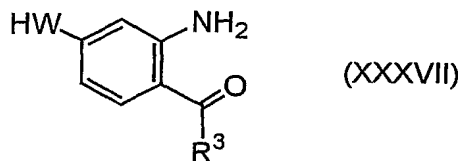
で示される化合物をホフマン転位反応に付し、一般式(XXXVI)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

10

で示されるアニリン化合物とし、保護基 R^{13} を脱離して、一般式(XXXVII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

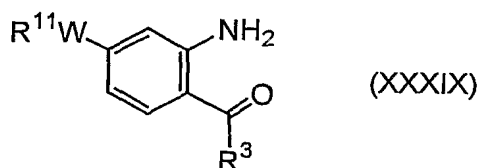
で示される化合物とし、これに一般式(XXXVIII)：



15

(式中、 X^5 は脱離基、 R^{11} は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を反応させて、一般式(XXXIX)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

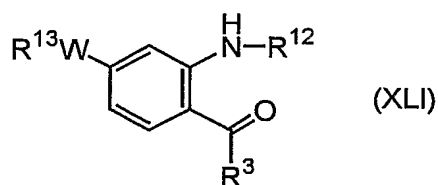
で示される化合物とし、さらに一般式 (XL) :



(式中、 X^6 は脱離基、 R^{12} は前記と同一意味を有する)

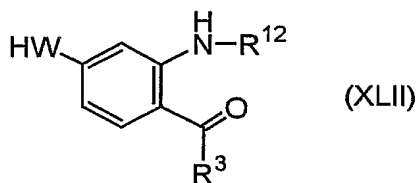
で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

- 5 また、本発明の化合物 (I - b) は、化合物 (XXXVI) に化合物 (XL) を反応させて、一般式 (XLI) :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、保護基 R^{13} を脱離して、一般式 (XLII) :



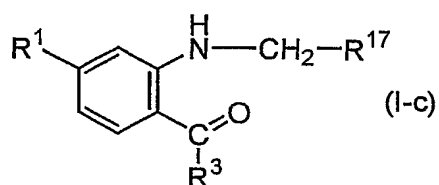
10

(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、これに化合物 (XXXVIII) を反応させることによっても製造することができる。

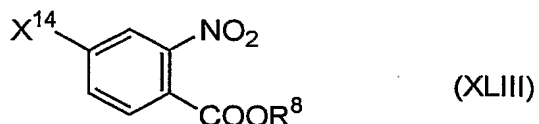
[F 法]

- 15 本発明の化合物 (I) のうち、一般式 (I - c) :

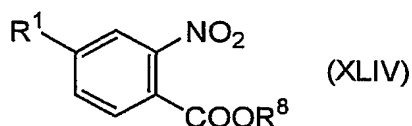


(式中、 R^{17} は置換されていてもよいアリール基、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物は、一般式 (XLIII) :

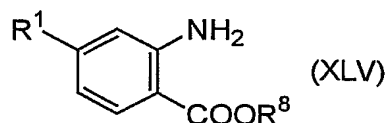


(式中、 X^{14} はハロゲン原子、他の記号は前記と同一意味を有する)
 で示される化合物に化合物(VI)を反応させ、一般式(XLIV)：



5 (式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、ついで還元して、一般式(XLV)：



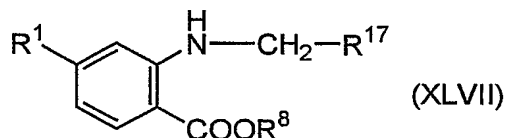
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、一般式(XLVI)：

10 $R^{17}-CHO$ (XLVI)

(式中、記号は前記と同一意味を有する)

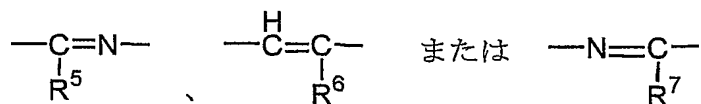
で示される化合物と反応させ、得られる一般式(XLVII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

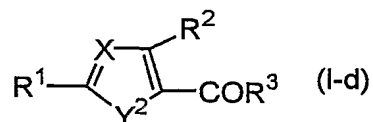
15 で示される化合物のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離したのち、さらに化合物
 (IX)もしくはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

また、本発明によれば、化合物(I)において、Yが式：

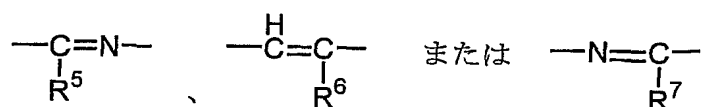


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

20 で表される化合物、即ち、一般式(I-d)：



(式中、 Y^2 は、式：

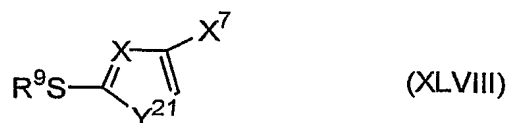


を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

5 で示される化合物は、下記 [G法] ～ [I法] によって製造することができる。

[G法]

本発明の化合物(I-d)は、一般式(XLVIII)：

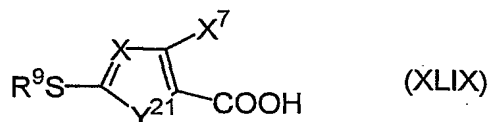


(式中、 Y^{21} は、式：

$$\begin{array}{c} \text{—C=N—} \\ | \\ \text{X}^8 \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{—C=C—} \\ | \\ \text{X}^9 \end{array} \quad \text{または} \quad \begin{array}{c} \text{—N=C—} \\ | \\ \text{X}^{10} \end{array}$$

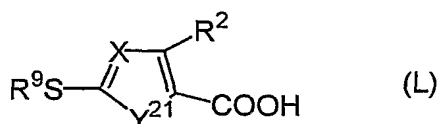
10 X^7 、 X^8 、 X^9 および X^{10} はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(XLIX)：



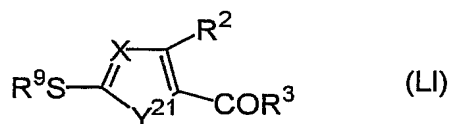
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

15 で示される化合物に、化合物(III)を作用させ、一般式(L)：



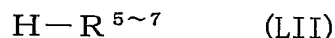
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物としたのち、必要に応じハロゲン化して、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、一般式(LI)：



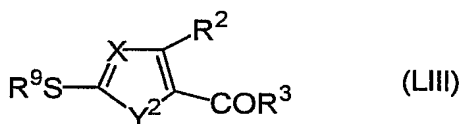
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、一般式(LII)：



5 (式中、 $\text{R}^{5\sim 7}$ は R^5 、 R^6 または R^7 を表す)

で示される化合物を作用させ、得られた化合物(LIII)：



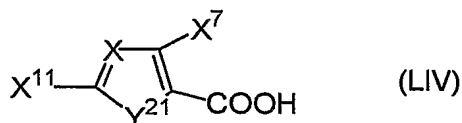
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

を酸化して、次いで化合物(VI)を作用させることにより製することができる。

10 また、本発明の化合物(LIII)の R^3 は、化合物(L)のカルボキシ基を、適宜保護した後、変換してもよく、保護基としては液相で使用するものの他、メリフィールド樹脂など、通常用いられる固相担体を用いてもよい。さらに、化合物(LII)の付加は、適宜行うことができる。

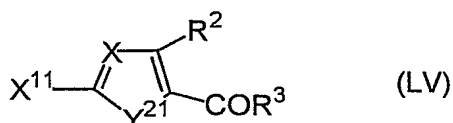
[H法]

15 本発明の化合物(I-d)は、一般式(LIV)：



(式中、 X^{11} は、ハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物に、化合物(III)を作用させ、ついで化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させて、一般式(LV)：



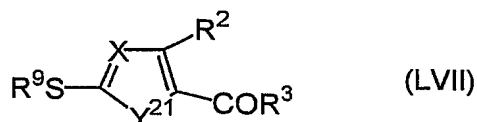
20 (式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とした後、一般式(LVI)：



(式中、 R^9 は前記と同一意味を有する)

を作用させ、一般式(LVII)：



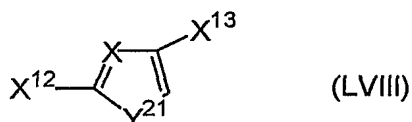
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とした後、化合物(LII)を作用させ、得られた化合物(LIII)を酸化し、次いで一般式(VI)を作用させることにより製することができる。

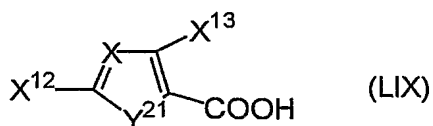
また、化合物(LV)に化合物(LII)を作用させた後に、化合物(VI)を作用させるか、または化合物(LV)に化合物(VI)を作用させた後に、化合物(LII)を作用させることにより製することもできる。

[I 法]

本発明の化合物(I-d)は、一般式(LVIII)：

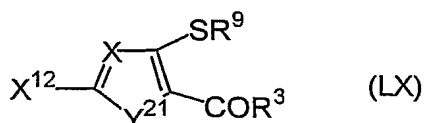


(式中、 X^{12} および X^{13} はハロゲン原子、他の記号は前記と同一意味を有する)を二酸化炭素で処理し、得られる一般式(LIX)：



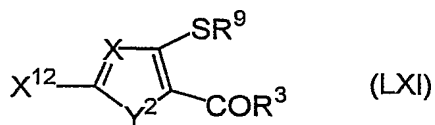
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物に、化合物(LVI)を作用させ、次いで、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させることにより、得られる一般式(LX)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物に、化合物(LII)を作用させ、一般式(LXI)：

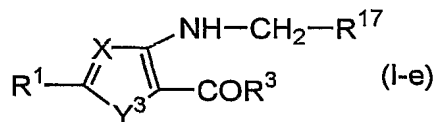


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

- 5 で示される化合物を得、化合物(VI)またはその塩を作用させた後、酸化し、次いで化合物(III)を作用させることにより製することができる。

また、本発明によれば、化合物(I)において、Yが式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{O}-$ 、

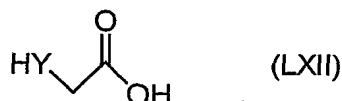
- 10 R^2 が置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基で表される化合物、即ち一般式(I-e)：



(式中、 Y^3 は式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ 、 R^{17} は置換されていてもよいアリール基を意味し、他の記号は前記と同一意味を有する)は、下記「J法」によって製造することができる。

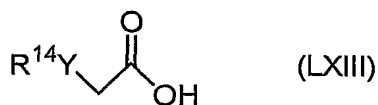
- 15 「J法」

本発明の化合物(I-e)は、一般式(LXII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

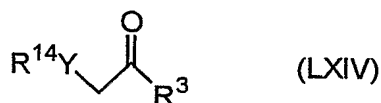
で示される化合物を保護して、一般式(LXIII)：



- 20

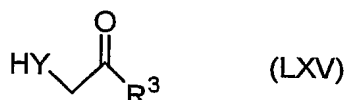
(式中、 R^{14} は保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、一般式(LXIV)：



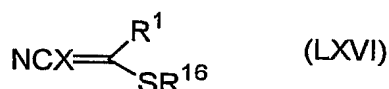
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製した後、脱保護し、一般式(LXV)：



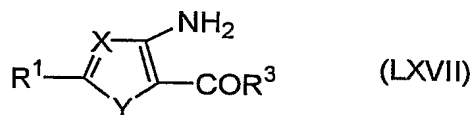
5 (但し、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、一般式(LXVI)：



(式中、 R^{16} は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

10 で示される化合物を作用させ、一般式(LXVII)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、次いで、化合物(XLVI)を作用させ、製造することができる。

15 また、本発明によれば、化合物(I)は、上記製法における各工程を適宜組み合わせることによっても製造することができ、化合物(I)において、適宜 R^1 を交換してもよい。

上記[A法]～[J法]は以下のようにして実施することができる。

[A法]

20 化合物(II)と化合物(III)との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、クロロホルム、ジメトキシエタン、キ

25

シレン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。また、反応性の低い化合物 (II) と化合物 (III) の反応は臭化銅等の銅試薬を触媒として添加することにより好適に進行する。本反応は、 -10°C ～室温、殊に 0°C ～室温で好適に進行する。

化合物 (IV) を酸化して、化合物 (V) に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過酸類、二酸化マンガン、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、四酸化二窒素、ハロゲン、ヒドロペルオキシド、酢酸ヨードベンゼン、次亜塩素酸tert-ブチル、塩化スルフリル、パーオキシモノ硫酸カリウム等の無機酸化剤を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、酢酸等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 -78°C ～ 50°C 、殊に -10 ～ 10°C で好適に進行する。

化合物 (V) と化合物 (VI) またはその塩との反応は、脱酸剤の存在下もしくは非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。化合物 (VI) の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩を好適に用いることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジオキサン、ジグライム、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。また、反応性の低い化合物 (V) と化合物 (VI) との反応は0価パラジウム触媒およびリン配位子の添加により、好適に進行する。触媒としては、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウムを、リン配位子としては、2, 2'-ビスジフェニルホスフィノー1, 1'-ビナフチル等を好適に用いることができる。本反応は、 0 ～ 250°C 、殊に室温～ 200°C で好適に進行する。

化合物 (VII) のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離して化合物 (VIII) を得るに

は、カルボキシル基の保護基の種類に応じて通常用いられる方法(加水分解、接触還元等)を適宜利用することができ、加水分解によりカルボキシル基の保護基を脱離する場合には、例えば、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～80℃、殊に5～60℃で好適に進行する。なお、カルボキシル基の保護基R⁸としては、低級アルキル基、ベンジル基等の通常一般的に用いられるカルボキシル基の保護基を用いることができる。

化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応は、縮合剤、塩基あるいは活性化剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中で実施することができる。化合物(IX)の反応性誘導体としては、化合物(IX)のハロゲン化物もしくは金属塩を好適に用いることができる。縮合剤としては、ペプチド合成で一般的に用いられるジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルシアノホスホネート等を好適に用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基を、活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を、それぞれ好適に用いることができる。溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-30～50℃、殊に-10～10℃で好適に進行する。

また、別法としての化合物(VIII)を化合物(X)とした後、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させる方法は、まず、該化合物(VIII)を、常法により、活性化剤の存在下または非存在下、ハロゲン化剤と反応させて化合物(X)とし、ついで化合物(IX)を反応させる。化合物(VIII)とハロゲン化剤との反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。ハロゲン化剤としては、例えば、チオ

ニルクロリド、オキザリルクロリド、五塩化リン等を好適に用いることができる。活性化剤としては、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド化合物、ジエチルアニリン等を好適に用いることができる。溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、殊に $5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

引き続く、化合物(IX)との反応は、脱酸剤の存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、N,N-ジメチルアセトアミド、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、酢酸エチル等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、殊に $5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

また、ジハロゲノ化合物(XI)を二酸化炭素で処理し、化合物(XII)を得る反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドなどの有機塩基のアルカリ金属塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-100^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ 、殊に $-100^{\circ}\text{C} \sim -70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(XII)のカルボキシル基を保護して、化合物(XIII)を得る反応は、常法により実施することができるが、例えば保護基が低級アルキル基の場合には、塩基および溶媒の存在下、アルキル化剤と反応させることにより実施することができる。アルキル化剤としては、ヨウ化メチルの如き低級アルキルハライドを好適に用いることができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウムの如き炭酸水素アルカリ金属を、溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒を好適に用いることができる。本反応は、 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、殊に室温 $\sim 70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(XIII)に化合物(III)を反応させ化合物(XIV)を得る反応は、化合物(II)と化合物(III)との反応と同様に実施することができる。

化合物(XIV)に化合物(VI)を反応させ化合物(VII)を得る反応は、化合物(V)と化合物(VI)との反応と同様に実施することができる。

- 5 また、化合物(V)を加水分解して化合物(XV)を得る反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、水またはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等と水との混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、殊に $5 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。
- 10

化合物(XV)をハロゲン化して化合物(XIV)を得る反応は、化合物(VIII)をハロゲン化剤によりハロゲン化して化合物(X)を得る反応と同様に実施することができる。

15 [B法]

- 化合物(IV)を還元して化合物(XVI)に導く反応は、還元剤の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウムの如き水素化アルミニウムアルカリ金属、水素化ホウ素リチウムの如き水素化ホウ素アルカリ金属等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒等を好適に用いることができる。本反応は、 -78°C ～用いる溶媒の沸点、殊に、 -10°C ～室温で好適に進行する。
- 20

- 化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、アルコールを対応するカルボニル化合物へ誘導できるものであれば特に制限はないが、例えば二酸化マンガン、過マンガン酸バリウム、過マンガン酸カリウム、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、ピリジニウムクロクロメイト、ピリジニウムジクロメイト等を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、酢酸エチル、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の
- 25

該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、殊に室温 $\sim 70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物(XVII)を酸化して化合物(XVIII)に導く反応は、化合物(IV)を酸化して化合物(V)に導く反応と同様に実施することができる。

- 5 化合物(XVIII)に化合物(VI)を反応させ化合物(XIX)に導く反応は、化合物(V)と化合物(VI)の反応と同様に実施することができる。

- 10 化合物(XIX)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させ化合物(XX)に導く反応は、適当な溶媒中で実施することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-78^{\circ}\text{C}\sim$ 室温で好適に進行する。

化合物(XX)を酸化して化合物(I)に導く反応は、化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

- 15 また、化合物(XIX)とグリニャール化合物(XXI)との反応は、適当な溶媒中で実施することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等を好適に用いることができる。本反応は、 $-78^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、殊に、 $-78^{\circ}\text{C}\sim$ 室温で好適に進行する。

化合物(XXII)を酸化して化合物(XXIII)に導く反応は、化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

- 20 化合物(XXIII)に R^{10} がモルホリノ基である化合物(XXIV)を反応させて R^{10} がモルホリノ基である化合物(I-a)を得る反応は、塩基の存在下もしくは非存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、殊に室温 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。
- 25

一方、化合物(XXIII)に R^{10} が低級アルコキシ基である化合物(XXIV)を反応さ

せ R^{10} が低級アルコキシ基である化合物(I-a)に導く反応は、酸の存在下、無溶媒もしくは適当な溶媒中で実施することができる。酸としては、硫酸等の無機酸およびメタンスルホン酸、カンファースルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を好適に用いることができる。溶媒としては、ジエチルエーテル、トルエン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等をいずれも好適に用いることができる。本反応は、0～150℃、殊に室温～60℃で好適に進行する。

[C法]

化合物(IV)のカルボキシル基の保護基 R^8 を脱離し化合物(XXV)を得る反応は、化合物(VII)のカルボキシルの保護基 R^8 を脱離して化合物(VIII)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(XXV)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させ化合物(XXVI)に導く反応は、化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

化合物(XXVI)を酸化して化合物(XXVII)に導く反応は、上記化合物(I V)を酸化して化合物(V)に導く反応と同様に実施することができる。

化合物(XXVII)に化合物(VI)を反応させ本発明の化合物(I)に導く反応は、上記化合物(V)と化合物(VI)の反応と同様に実施することができる。

また、化合物(XVII)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を反応させ化合物(XXVIII)に導く反応は、化合物(XIX)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

化合物(XXVIII)を酸化して化合物(XXVI)に導く反応は、上記化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

[D法]

化合物(XI)に化合物(XXIX)を反応させ化合物(XXX)に導く反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドなどの有機塩基のアルカリ金属塩等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等の該反応を阻害しない溶

媒を適宜用いることができる。本反応は、 -100°C ～ -30°C 、殊に -100°C ～ -70°C で好適に進行する。

化合物(XXX)を酸化して化合物(XXXI)に導く反応は、上記化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

- 5 上記化合物(XXXI)に化合物(III)を反応させ化合物(XXXII)に導く反応は、上記化合物(II)と化合物(III)の反応と同様に実施することができる。

さらに、化合物(XXXII)に化合物(VI)またはその塩を反応させ本発明の化合物(I)に導く反応は、上記化合物(V)と化合物(VI)の反応と同様に実施することができる。

- 10 なお、化合物(XXX)に化合物(III)を反応させ化合物(XXXIII)に導く反応は、上記化合物(II)と化合物(III)との反応と同様に実施することができる。また、化合物(XXXIII)を酸化して化合物(XXXII)に導く反応は、上記化合物(XVI)を酸化して化合物(XVII)に導く反応と同様に実施することができる。

[E法]

- 15 化合物(XXXIV)にアンモニアを作用させて化合物(XXXV)に導く反応は、縮合剤の存在下、溶媒中、アンモニアを作用させることにより実施することができる。アンモニアは水溶液として用いることもできる。縮合剤としては通常のペプチド合成で用いられる縮合剤、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド等を好適に用いることができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の反応を阻害しない溶媒を好適に用いることができる。本反応は -30°C ～ 50°C 、殊に 0°C ～室温で好適に進行する。

- 25 化合物(XXXV)をホフマン転位反応に付して化合物(XXXVI)に導く反応は、塩基の存在下、溶媒中、次亜ハロゲン酸アルカリ金属塩を反応させることにより実施することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を、溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル、tert-ブタノール、メタノール、エタノール等の反応を阻害しない溶媒を好適に用いることができる。次亜ハロゲン酸アルカリ金属塩としては、次亜塩素酸

ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜塩素酸カリウム等を好適に用いることができる。本反応は、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、殊に $10^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

5 化合物(XXXVI)を脱保護して化合物(XXXVII)を得る反応または化合物(XLI)を脱保護して化合物(XLII)を得る反応は、アミノ基または水酸基の保護基について通常用いる脱保護反応を用いることにより実施することができる。

10 アミノ基または水酸基の保護基としては、例えば、ホルミル基、アルカノイル基(アセチル基、プロピオニル基、クロロアセチル基等)、アロイル基(ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基等)、アルコキシカルボニル基(メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等)、トリアルキルシリル基(トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等)、アリアルコキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニル基等)、アリアルキル基(ベンジル基、4-メトキシベンジル基等)、テトラヒドロピラニル基が挙げられる。

15 アミノ基または水酸基の保護基の脱保護反応としては、例えば、酸(塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、フッ化水素酸、臭化水素、塩化アルミニウム、ヨウ化トリメチルシリル、三フッ化ホウ素等)または塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、アンモニア、ヒドラジン等)による加水分解、還元(水素-パラジウム炭素、ギ酸-パラジウム炭素、亜鉛-酢酸、金属ナ
20 トリウム-液体アンモニア等)、酸化(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)、過酸化水素、酢酸水銀等)が挙げられる。

25 化合物(XXXVII)と化合物(XXXVIII)の反応は脱酸剤(塩基)存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤(塩基)としては水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等リチウムアミド類等の無機塩基あるいはN,N-ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミ

ド、トルエン、キシレン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は-50〜用いる溶媒の沸点、殊に0〜100°Cで好適に進行する。

5 化合物(XXXIX)に化合物(XL)を反応させ化合物(I-b)を得る反応、化合物(XXXVI)に化合物(XL)を反応させ化合物(XLI)を得る反応または化合物(XLII)に化合物(XXXVIII)を反応させ化合物(I-b)を得る反応は、化合物(XXXVII)と化合物(XXXVIII)との反応と同様に実施することができる。

[F法]

10 化合物(XLIII)と化合物(VI)との反応は、化合物(V)と化合物(VI)との反応と同様に実施することができる。

15 化合物(XLIV)の還元反応は、常法により実施することができるが、例えば、接触還元により好適に実施することができる。接触還元は、例えば、水素常圧下、溶媒中、触媒を添加して実施することができ、用いる触媒としては、例えば、パラジウム-炭素を好適に用いることができる。溶媒としては、例えば、エタノールを好適に用いることができる。本反応は、室温で好適に進行する。

20 化合物(XLV)と化合物(XLVI)との反応は、還元剤の存在下、および酸の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等のトリアシロキシ水素化ホウ素ナトリウムを好適に用いることができる。酸としては、酢酸、プロピオン酸等の有機酸を好適に用いることができる。溶媒としては、ジクロロエタン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、-50°C〜100°C、殊に-10°C〜室温で好適に進行する。

化合物(XLVII)のカルボキシル基の保護基R⁸の脱離は、化合物(VII)のカルボキシル基の保護基R⁸の脱離と同様に実施することができる。

25 引き続く、化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応は、化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

[G法]

化合物(XLVIII)を二酸化炭素で処理して化合物(XLIX)を得る反応は、上記化合

物(XI)を二酸化炭素で処理し、化合物(XII)を得る反応と同様に実施することができる。

5 化合物(XLIX)に、化合物(III)を作用させて化合物(L)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(L)に、化合物(IX)またはその塩もしくはその反応性誘導体を作用させて化合物(LI)を得る反応は、上記化合物(VIII)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、化合物(I-a)を得る反応と同様に実施することができる。また、化合物(L)のハロゲン化は常法により実施することができる。

10 化合物(LI)に化合物(LII)を作用させて化合物(LIII)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。

15 化合物(LIII)を酸化したのち化合物(VI)またはその塩を作用させて化合物(I)を得る反応は、上記化合物(IV)を酸化して化合物(V)としたのち化合物(VI)またはその塩を作用させて化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(L)のカルボキシル基を保護する反応は、上記化合物(XII)のカルボキシル基を保護して化合物(XIII)を得る反応と同様に実施することができる。

固相担体としては、メリフィールド樹脂の他、ベンジルおよびフェナシルハロゲン化樹脂等のハロゲン樹脂を用いることができる。

20 [H法]

化合物(LIV)に化合物(III)を作用させる反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させる反応と同様に実施することができる。また、ひきつづく化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応は、化合物(VIII)と化合物(IX)もしくはその反応性誘導体との反応と同様に実施することができる。

25 化合物(LV)に化合物(LVI)を作用させて化合物(LVII)を得る反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナ

トリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、トルエン等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 -10°C ～室温、殊に 0°C ～室温で好適に進行する。

5 化合物(LVII)に、化合物(LII)を作用させ、化合物(LIII)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。

10 化合物(LIII)を酸化させ、次いで化合物(VI)を作用させる反応は、上記化合物(IV)を酸化して化合物(V)としたのち化合物(VI)またはその塩を作用させて化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LV)に化合物(LII)を作用させた後に、化合物(VI)を作用させる反応は、上記化合物(LI)に化合物(LII)を作用させる反応および、化合物(V)と化合物(VI)との反応と同様に実施することができる。

15 化合物(LV)に化合物(VI)を作用させた後に、化合物(LII)を作用させる反応は、上記化合物(V)と化合物(VI)との反応、および化合物(LI)に化合物(LII)を作用させる反応と同様に実施することができる。

[I 法]

20 化合物(LVIII)を二酸化炭素で処理して化合物(LIX)を得る反応は、上記化合物(XI)を二酸化炭素で処理し、化合物(XII)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LIX)に、化合物(LVI)を作用させる反応は、上記化合物(LV)に化合物(LVI)を作用させて化合物(LVII)を得る反応と同様に実施することができる。

25 化合物(IX)またはその塩を作用させることにより、化合物(LX)を得る反応は、上記化合物(VIII)に化合物(IX)を作用させて化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LX)に、化合物(LII)を作用させ、化合物(LXI)を得る反応は、上記化合物(LI)に化合物(LII)を作用させて化合物(LIII)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LXI)に、化合物(VI)またはその塩を作用させる反応は、上記化合物(V)

に化合物(VI)を作用させて化合物(VII)を得る反応と同様に実施することができる。

次いで得られた化合物を酸化する反応は、上記化合物(IV)を酸化する反応と同様に実施することができる。

- 5 次いで得られた化合物に化合物(III)を作用させて化合物(I—d)を得る反応は、上記化合物(V)に化合物(VI)を作用させて化合物(VII)を得る反応と同様に実施することができる。

[J法]

- 10 化合物(LXII)を保護して、化合物(LXIII)を得る反応は、上記化合物(II)に化合物(III)を作用させ、化合物(IV)を得る反応と同様に実施することができる。保護基としては、例えば置換されていてもよい低級アルキル基を用いることができる。

- 15 化合物(LXIII)に化合物(IX)またはその反応性誘導体を作用させ、化合物(LXIV)を得る反応は、上記化合物(VIII)に化合物(IX)もしくはその反応性誘導体を作用させ、化合物(I)を得る反応と同様に実施することができる。

化合物(LXIV)を脱保護し、化合物(LXV)を得る反応は、上記化合物(XXXVI)を脱保護し、化合物(XXXVII)を得る反応と同様に実施することができる。

- 20 化合物(LXV)に化合物(LXVI)を作用させ、化合物(LXVII)を得る反応は、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒をいず
25 れも好適に用いることができる。本反応は、 -10°C ～ 100°C 、殊に 60°C ～ 70°C で好適に進行する。

化合物(LXVII)に化合物(XLVI)を作用させる反応は、化合物(XLV)と化合物(XLVI)との反応と同様に実施することができる。

かくして得られる化合物(I)は、所望により、その薬理的に許容し得る塩とす

ることができる。

なお、出発化合物(II)は、例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、350頁、65巻、1943年に記載されている方法に準じて製造することができる。

5 実施例

上記例示の各方法で合成される本発明化合物(I)の具体例(実施例)を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

実施例 1

- 10 (1)ジイソプロピルアミン15.62g(2.3当量)のテトラヒドロフラン400ml溶液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液96.5ml(2.3当量)を、ドライアイス-アセトン浴上で10分間かけて加え、反応混合物を30分間攪拌する。2,4-ジクロロピリミジン10.00g(1当量)のテトラヒドロ
15 フラン350ml溶液を2時間かけて加え、さらに1時間攪拌する。3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド19.75g(1.5当量)のテトラヒドロフラン100ml溶液を1時間かけて加え、さらに1時間攪拌する。

- 反応混合物を氷-10%塩酸水溶液約1.5リットル中にカニューレを通して注ぎ、酢酸エチル各500mlで2回抽出する。有機層を集め、10%塩酸水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=5:5:2→ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で分離する。所望の分画を集め、真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル=30:1→
- 20

15 : 1) で分離し、*n*-ヘキサンから結晶化して、わずかに緑褐色の結晶性粉末の、2,4-ジクロロ-5-[ヒドロキシ-(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]ピリミジン 10.83 g (47%) を得る。融点: 115~118℃。

5 (2) 上記(1) で得られた化合物 10.83 g、二酸化マンガン 15 g およびクロロホルム 200 ml の混合物を室温で 16 時間攪拌し、さらに二酸化マンガン 35 g およびクロロホルム 60 ml を加えて、室温で 24 時間攪拌する。

10 不溶物をセライト上でろ過して除き、ろ液を真空濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、真空濃縮してわずかに黄色のプリズム状の 2,4-ジクロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン 9.30 g (収率: 86%) を得る。融点: 140~141℃

15 (3) 上記(2) で得た化合物 15 g の無水トルエン 200 ml 中懸濁液にトリエチルアミン 6.63 g を加え、さらに 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 7.5 g のトルエン 50 ml 溶液を 0℃ で 20 分かけて加える。大部分のアミン化合物を添加後、白色粉末状固体が析出する。さらに、混合物を室温で 1 時間攪拌する。

20 反応混合物を 2 時間攪拌後、さらに 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 0.75 g を加える。さらに 1 時間攪拌後、反応混合物をろ過し、得られた白色ケーキ状物をトルエンで洗浄する。白色ケーキ状物はトリエチルアミン塩酸塩と所望生成物との混合物である。得られた白色ケーキ状物をトルエンに溶解し、酢酸エチルおよびテトラヒドロフラン、さらに水および炭酸水素ナトリウムで処理する。有機層を順次塩化ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。

25 残渣をクロロホルムに溶解し、ろ過し、真空濃縮する。得られた残渣をクロロホルム約 100 ml とエーテル約 100 ml の混合液で再結晶し、ろ過し、得られたケーキ状物をエーテルで十分に洗浄して、無色固体を空気乾燥して、2-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 20.21 g (収率: 97%) を得る。融点: 165℃

(4) 2-(ヒドロキシメチル)ピリジン 68 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に水素化ナトリウム (60% 油中懸濁液) 25 mg を加え、室温で 30 分間攪拌して、白色懸濁液を得る。上記(3)で得た化合物 45 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を上記懸濁液に加える。この間懸濁液は白色から黄色に変わる。

5 室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空濃縮し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮乾燥する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール = 50 : 1)に供して薄層クロマトグラフで単一のスポットを得る。

10 所望の分画を濃縮乾固し、酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 56.0 mg を得る。融点: 129°C

15 実施例 2

2-メチルアミノエタノール 100 mg のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を、室温にて、実施例 1-(3)で得た 2-クロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 120 mg のジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に添加する。反応混合物を室温
20 で 1 時間攪拌し、水 50 ml を加える。混合物を酢酸エチル-クロロホルムで抽出し、抽出液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム-メタノール (5%))で処理して、白色結晶の 2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 110 mg を得る。融
25 点: 166.5 ~ 168°C

実施例 3

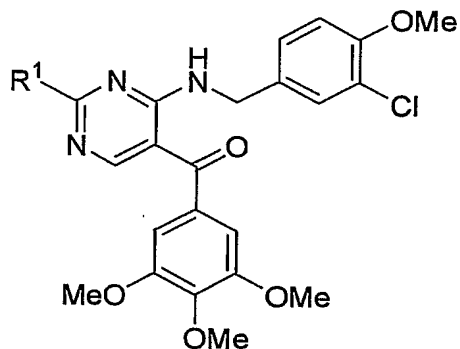
上記実施例 1-(3)で得た 2-クロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 1

0.1 mg、シアン化カリウム 27.5 mg および塩化パラジウムトリフェニルホスフィン 3 mg のジメチルホルムアミド 3 ml 混合物を 120℃で7時間攪拌する。反応混合物に 4-ヒドロキシピペリジンを加え、室温で1時間攪拌する。

- 5 反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を水、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮乾固して、黄色固体状の 2-シアノ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 7.5 mg を得る。融点：140～143℃

実施例 4 ～ 4 5

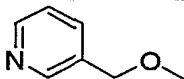
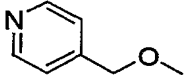
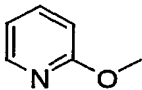
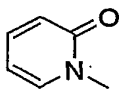
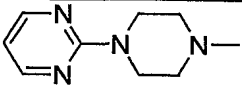
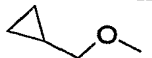
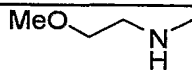
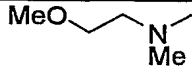
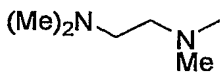
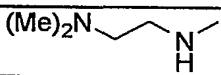
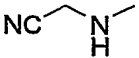
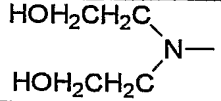
実施例 1 ～ (3) で得た化合物と対応する出発物質を実施例 1 ～ (4) または実施例 2 と同様に処理して、下記第 1 表記載の化合物を得る。



第 1 表(その 1)

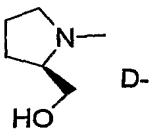
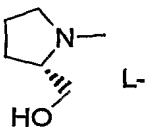
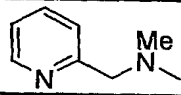
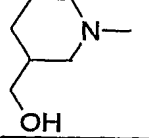
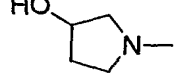
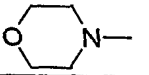
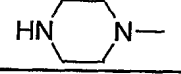
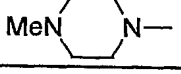
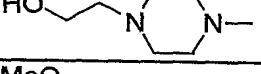
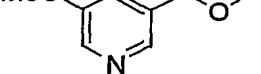
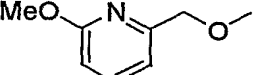
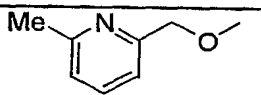
実施例番号	R ¹	物理恒数等
4		M. p. 98°C
5		M. p. 112-114°C
6		M. p. 98°C
7		M. p. 166-168°C
8		M. p. 210-201°C
9		M. p. 132-133°C
10		M. p. 175-176°C
11		M. p. 169-170°C
12		M. p. 129°C

第1表(その2)

実施例番号	R ¹	物理恒数等
1 3		M. p. 164-165°C
1 4		M. p. 183-184°C
1 5		泡状物 IR (Nujol): 1622, 3284 cm ⁻¹ MS (m/z): 537 (M+H) ⁺
1 6		泡状物 IR (Nujol): 1626, 1675, 3289 cm ⁻¹ MS (m/z): 537 (M+H) ⁺
1 7		M. p. 210-201°C
1 8	MeO-	M. p. 136-138°C
1 9	Me ₂ N-	M. p. 127°C
2 0		M. p. 98-100°C
2 1		M. p. 166-168°C
2 2		M. p. 121-123°C
2 3 *		粉末状物 IR (Nujol): 1640 cm ⁻¹ MS (m/z): 544 (M+H) ⁺
2 4		M. p. 112-114°C
2 5		M. p. 234-236°C
2 6		M. p. 127-129.5°C

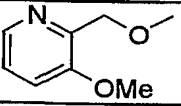
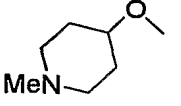
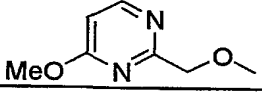
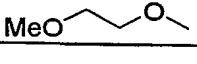
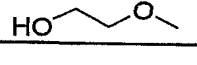
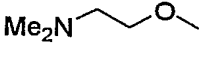
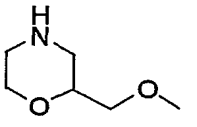
* : 3 塩酸塩

第1表(その3)

実施例番号	R ¹	物理恒数等
27**	 D-	粉末状物 IR (Nujol): 1637 cm ⁻¹ MS (m/z): 543 (M+H) ⁺
28**	 L-	粉末状物 IR (Nujol): 1636 cm ⁻¹ MS (m/z): 543 (M+H) ⁺
29		M. p. 139-140°C
30		M. p. 140-142°C
31		M. p. 191°C
32		M. p. 176-177°C
33		M. p. 155-156°C
34		M. p. 155-156°C
35		M. p. 176-178°C
36		M. p. 154-157°C
37		M. p. 139-142°C
38		M. p. 128-131°C

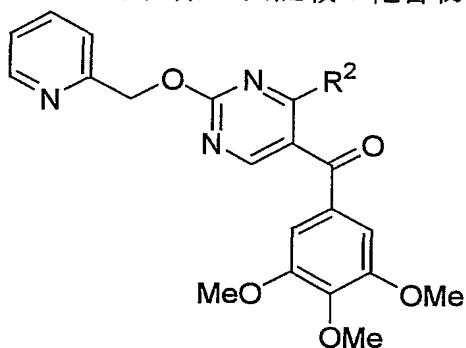
** : 2 塩酸塩

第1表(その4)

実施例番号	R ¹	物理恒数等
39		M. p. 153-156°C
40		粉末状物 IR (Nujol): 1645 cm ⁻¹ MS (m/z): 557 (M+H) ⁺
41		M. p. 128°C
42		M. p. 113-115°C
43		M. p. 175-176°C
44		泡状物 IR (Nujol): 1619, 3304 cm ⁻¹ MS (m/z): 531 (M+H) ⁺
45		泡状物 IR (Nujol): 3314, 1619 cm ⁻¹ MS (m/z): 559 (M+H) ⁺

実施例 46～63

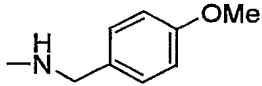
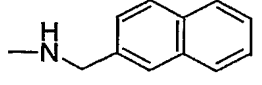
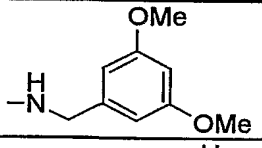
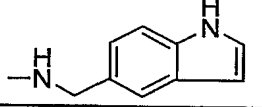
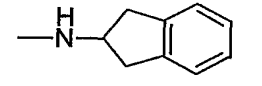
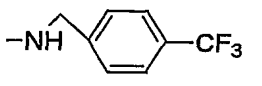

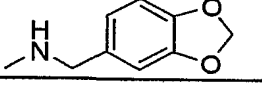
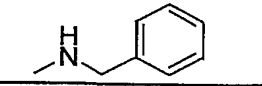
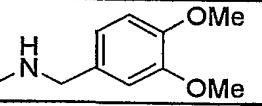
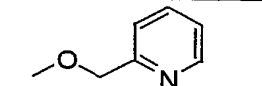
実施例 1-(2) で得た化合物と対応する出発物質を実施例 1-(3) および実施例 1-(4) と同様に処理して、下記第 2 表記載の化合物を得る。



第 2 表(その 1)

実施例番号	R ²	物理恒数等
46		M. p. 120-122°C
47		M. p. 97-99°C
48		M. p. 149-151°C
49		アモルファス状物 IR (Nujol): 1621 cm ⁻¹ MS (m/z): 560 (M+H) ⁺
50		M. p. 124-127°C
51		アモルファス状物 IR (Nujol): 1621 cm ⁻¹ MS (m/z): 565 (M+H) ⁺
52		M. p. 136-136.5°C

第2表(その2)

実施例番号	R ²	物理恒数等
53		M. p. 91-91.5°C
54		油状物 IR (Neat): 3301, 1620 cm ⁻¹ MS (m/z): 537 (M+H) ⁺
55		M. p. 134-135°C
56		M. p. 189-191°C
57		油状物 IR (Neat): 3288, 1621 cm ⁻¹ MS (m/z): 513 (M+H) ⁺
58		油状物 IR (Neat): 3301, 1619 cm ⁻¹ MS (m/z): 555 (M+H) ⁺
59		M. p. 130-131°C
60		M. p. 147-148°C
61		M. p. 119-119.5°C
62		M. p. 121-122°C
63		M. p. 153.5-154°C

実施例64

実施例47で得られた2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3,4,5-トリメ

トキシフェニルカルボニル)－4－(3－アミノ－4－メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 53 mg、無水酢酸 8.6 mg、ピリジン 16 mg および塩化メチレン 3 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にさらに無水酢酸 8 mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；酢酸エチル→クロロホルム：メタノール＝20：1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーションして無色結晶の 2－(2－ピリジルメトキシ)－5－(3,4,5－トリメトキシフェニルカルボニル)－4－(3－アセチルアミノ－4－メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 55 mg を得る。融点：193.5～195.5℃

実施例 6 5

実施例 4 8 で得られた 2－(2－ピリジルメトキシ)－5－(3,4,5－トリメトキシフェニルカルボニル)－4－(3－メチルアミノ－4－メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 42 mg の塩化メチレン 3 ml 溶液に、塩化メシル 48 mg とトリエチルアミン 69 mg を 3 回に分けて、1 時間間隔で加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2 枚、溶媒；酢酸エチル)で精製して、無色不定形の 2－(2－ピリジルメトキシ)－5－(3,4,5－トリメトキシフェニルカルボニル)－4－[4－メトキシ－3－(N－メチルメタンスルホニルアミノ)ベンジルアミノ]ピリミジン 20 mg を得る。

IR (Nujol) : 1621、1584 cm^{-1}

MS (m/z) : 624 (M+H)⁺

実施例 6 6

実施例 1-(2) で得られた 2, 4-ジクロロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン 150 mg と 3-クロロ-4-メトキシフェニルメタノール 79.2 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を水素化ナトリウム 19.2 mg (60%油性懸濁物) で 0℃ で 30 分間反応させる。反応混合物に 2-
5 ピリジルメタノール 47.7 mg を加え、ついで水素化ナトリウム 17.5 mg (60%油性懸濁物) を 0℃ で加える。30 分攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、ついで分取薄層クロマトグラフィーに付して下記の化合物を得る。

(A) 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ)-5-(3, 4, 5-トリメ
10 トキシフェニルカルボニル)-4-(2-ピリジルメトキシ)ピリミジン (40.1 mg)

融点: 172~173℃

(B) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカル
15 ボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ)ピリミジン (51.9 mg)

融点: 108~109℃

(C) 2, 4-ビス(3-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ)-5-(3, 4, 5-
トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン (85.7 mg)

融点: 138~139℃

実施例 67

(1) 2-メチルチオ-4-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン 1.0 g、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)メチルアミン 0.81 g、トリエチルアミン 0.66 ml およびテトラヒドロフラン 12 ml の混合物を室温で 4 時間
25 攪拌する。反応混合物を 10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)で精製し、真空濃縮して無色油状物を得、これを室温で一晩放置して結晶化させて、2-メチルチオ-5-エトキ

シカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン1.58 gを得る。融点：82～83℃

(2) 上記(1)で得られた2-メチルチオ-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン300 mgのクロロホルム5 ml 溶液に氷冷下、m-クロロ過安息香酸(80%) 369 mgを加え、反応混合物を室温で5時間攪拌する。さらにm-クロロ過安息香酸(80%) 106 mgとクロロホルム6 mlを追加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌する。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、水層をクロロホルムで抽出する。集めた有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=3：1→3：2)で分離して、無色カaramel状の2-メチルスルホニル-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン133 mgを得る。

IR(CHCl₃)cm⁻¹：3333, 1695, 1593, 1572, 1503

MS(m/z)：400 (M+H)⁺

(3) 2-ヒドロキシメチルピリジン32 mgと水素化ナトリウム(60%油性懸濁物) 11.8 mgのテトラヒドロフラン2.5 ml混合物を室温で5分間攪拌し、上記(2)で得られた2-メチルスルホニル-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン118 mgのテトラヒドロフラン2.5 ml 溶液を室温に加え、室温で30分間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧下濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=4：1→1：2)で精製し、減圧下濃縮して、無色カaramel状の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン106 mgを得る。

IR(CHCl₃)cm⁻¹：3337, 1685, 1591, 1502, 1451, 1440, 1421

MS(m/z)：429 (M+H)⁺

実施例 68

(1) 実施例 67-(1) で得られた 2-メチルチオ-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 500 mg のクロロホルム 5 ml 溶液に m-クロロ過安息香酸 (80%) 323 mg のクロロホルム 4 ml 溶液を氷冷下 30 分間かけて滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルム層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、無色カラメル状の 2-メチルスルフィニル-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 545 mg を得る。

IR (neat) cm^{-1} : 3333, 1694, 1588, 1574, 1503, 1463, 1440

MS (m/z) : 384 ($M+H$)⁺

(2)-i) 2-ヒドロキシメチルピリジン 1.46 g と水素化ナトリウム (60% 油性) 0.521 g およびテトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で 20 分間攪拌して懸濁液を得る。該懸濁液を上記 (1) で得た化合物 4.90 g のテトラヒドロフラン 25 ml 溶液に 10 分間かけて氷冷下で滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。

反応混合物を氷-10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。有機層を集め、10%クエン酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ついで減圧下濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム : 酢酸エチル = 2 : 1 → 3 : 2、ついでクロロホルム : メタノール = 10 : 1) で分離し、第 1 フラクションを真空蒸発させて、わずかに黄色カラメル状の 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン (実施例 67-(3) で得た化合物) 2.25 g を得る。

(2)-ii) 上記シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離される第 2 フラクションを真空濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホル

ム：酢酸エチル＝10：1、クロロホルム：メタノール＝10：1)に付し、第3フラクションおよび第4フラクションに分ける。

5 この第3フラクションを減圧下濃縮し、イソプロピルエーテルから結晶化させて、無色結晶性粉末の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(2-ピリジルメトキシカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン234mgを得る。融点：115～120℃

(2)-iii) また、上記第4フラクションを真空濃縮すると無色結晶性粉末の2-ヒドロキシ-5-エトキシカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン2.06gを得る。融点：117～122℃。

10 (3) 上記(2)-i)で得た化合物4.48gのエタノール80mlと水40mlの混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液52mlを氷冷下に加え、反応混合物を室温で13時間攪拌する。反応混合物を氷冷下10%塩酸と10%クエン酸で中和し、減圧下濃縮する。得られた懸濁液を水約100mlで希釈し、氷冷下30分間放置する。得られた沈澱物をろ取し、水、イソプロピルアルコール、ジイソプロピルエーテル、n-ヘキサンで洗浄し、70℃で減圧乾燥し無色結晶性粉末の2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン3.84gを得る。融点：201～203℃。

15 (4) 上記(3)で得た化合物51mgの塩化メチレン5ml溶液にチオニルクロリド10滴を滴下し、反応混合物を室温で1時間攪拌し、揮発物を真空留去する。得られた残渣を塩化メチレン3mlに溶解し、4-ヒドロキシピペリジン64mgとトリエチルアミン89μlを加える。反応混合物を室温で30分間攪拌する。

20 反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：メタノール＝10：1)で分離して、下記の3化合物を得る。
25 (A) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(4-ヒドロキシピペリジルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(27mg)：

無色アモルファス状物

IR (neat) cm^{-1} : 3334, 1621, 1614, 1583, 1575, 1503,

1 4 4 2, 1 4 1 2

MS (m/z) : 484 ($M+H$)⁺

(B) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(4-クロロスルフィニルオキシピペリ
 ジルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン
 5 (18 mg) :

無色アモルファス状物

IR (nujol) cm^{-1} : 3333, 1619, 1582, 1501, 1458, 1411

1

MS (m/z) : 466 ($M+H$)⁺

10 (C) 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-[4-(4-ピペリジルオキシスルフィ
 ニルオキシ)ピペリジルカルボニル]-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル
 アミノ)ピリミジン(3 mg) :

無色アモルファス状物

MS (m/z) : 631 ($M+H$)⁺

15

実施例 6 9

実施例 6 8-(3)で得た 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-
 (3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 100 mg、2-ヒドロ
 キシメチルピリミジン 30 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ
 20 ルカルボジイミド・塩酸塩 53 mg、ジメチルアミノピリジン 33 mg のジメチ
 ルホルムアミド 3 ml 混合物を室温下 2 時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、
 酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
 減圧下濃縮する。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶媒 ; クロロホ
 ルム : メタノール = 25 : 1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーション
 25 して、2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(2-ピリミジルメトキシカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 60 mg を得
 る。融点 : 137~139℃

実施例 7 0

(1) 実施例 68-(3) で得られた 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 130 mg、塩化メチレン 6 ml およびチオニルクロリド 0.10 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌する。揮発物を減圧下除去し、さらに塩化メチレンを加え減圧下共沸留去し、塩化メチレン 3 ml で希釈する。

得られた懸濁液を 2 部に分け、その一つを塩化メチレン 1 ml で希釈し、氷冷下メタノール 1 ml に加える。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、減圧下濃縮する。得られた残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶性粉末の 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(メトキシカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 37 mg を得る。融点: 135 ~ 136 °C

(2) 一方、上記懸濁液の残りの部分と、塩化メチレン 3 ml および水酸化アンモニウム 2 ml との混合物を氷冷下 1 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を 10% 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール = 20 : 1 → 10 : 1) で精製し、減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶性粉末の 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(アミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 45 mg を得る。融点: 208 ~ 209 °C

実施例 71

実施例 68-(3) で得られた 2-(2-ピリジルメトキシ)-5-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 100 mg の塩化メチレン 3.5 ml 溶液にチオニルクロリド 0.02 ml を室温に加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。揮発物を室温で減圧下除去し、さらに塩化メチレンを

加え減圧下共沸留去する。

得られた残渣を塩化メチレン 8 ml に懸濁し、氷冷下 N-メチルメトキシアミン塩酸塩 29 mg と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 3 ml の混合物に攪拌した加える。反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。

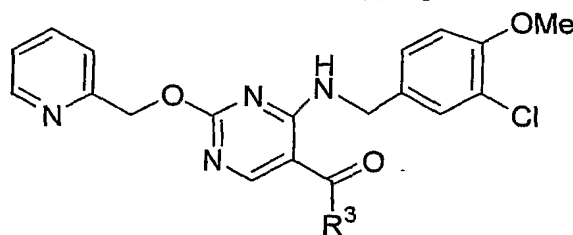
- 5 反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒；酢酸エチル)で精製し、減圧下濃縮して無色カaramel 状の、2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(N-メチル-N-メトキシアミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン 81 mg を得る。

IR (neat) cm^{-1} : 3331, 1621, 1581, 1502, 1439, 1410

MS (m/z): 444 ($M+H$)⁺

15 実施例 72～75

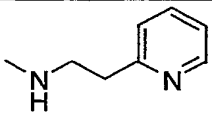
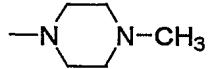
実施例 68-(3) で得られた化合物と対応する出発物質を実施例 69、70 と同様に処理して、下記第 3 表記載の化合物を得る。



第 3 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
72		アモルファス状物 IR: 1688 cm^{-1} MS (m/z): 472 ($M+H$) ⁺
73		M. p. 100-102°C

73

7 4		M. p. 140-142°C
7 5		M. p. 128-129°C

実施例 7 6

2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボ
 ニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(実施例 1-
 (4)) 10.0 mg、クロロカルボニル酢酸メチル 24 μ l および無水トルエン 2
 m l の混合物を室温で 6 時間、還流温度下 1 時間反応させたのち、反応混合物を
 冷却し、酢酸エチルおよび水を加える。有機層を分離し、水、飽和炭酸水素ナト
 リウム水溶液および食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル= 1 : 1 \rightarrow 酢
 酸エチル)に付し、部分結晶性油状物の 2-ヒドロキシ-5-(3,4,5-トリメ
 トキシフェニルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)
 ピリミジン 6.9 mg を得る。

MS (m/z) : 458 (M-H)⁻

実施例 7 7

実施例 6 8-(1)で得られた化合物をテトラヒドロフラン 40 m l に溶解し、
 室温下 L-プロリノール 1.50 g およびトリエチルアミン 1.60 g のテトラヒ
 ドロフラン 10 m l 溶液を加える。1 晩攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈
 し、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリ
 ウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー(溶媒: クロロホルム)にて精製し、エーテル-n-ヘキサンより結晶化し、
 (S)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニ
 ル-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン 4.72 g を得
 る。融点: 88~90°C、MS (m/z) : 421 (M+H)⁺

実施例 78

2-メチルチオ-4-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン 2.0 g および 3-ニトロ-4-メトキシベンジルアミン 1.72 g を実施例 67-(1) と同様に処理することにより、淡黄色結晶の 2-メチルチオ-4-(3-ニトロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン 3.15 g を得る。融点：99～100.5℃

実施例 79

2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン(実施例 67-(1)で得た化合物) 2.00 g をジメチルスルホキシド 10 ml に懸濁し、室温下 10% 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml で処理する。反応混合物は 6 時間後でも懸濁状態である。ジメチルスルホキシド 5 ml を加え、反応混合物を室温下 1 晩攪拌する。得られた透明な反応液にクエン酸を加え酸性とした。過剰量の水(約 50 ml)を加え、生じた沈澱物をろ取り、イソプロピルアルコールで洗浄し、ついでイソプロピルエーテルでさらに洗浄し、減圧乾燥して、淡黄色微粉末状の、2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン 1.864 g を得る。融点：238～240℃(分解)

実施例 80

実施例 79 で得られた 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン 0.500 g と、2-ピリジルメチルアミン 0.1749 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.1987 g、1,2-ジクロロエタン塩酸 0.3102 g および無水ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を 0℃ で 1 晩攪拌し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルでトリチュレーションして無色粉末状の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン 0.5966 g を得る。融点：143～144.5℃

実施例 8 1

実施例 7 9 で得られた 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
ジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン 0.100 g と トリエチルアミン 82 μ
1 の テトラヒドロフラン 2.0 ml 溶液を室温下 2, 4, 6-トリクロロベンゾイ
5 ルクロリド 51 μ 1 で処理し、ジメチルアミノピリジン約 1 mg を加え、10 分
間攪拌する。2-ピリジンメタノール 31 μ 1 を加え、反応混合物を 12 時間攪
拌する。得られた混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分離し、炭酸水
素ナトリウム、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下乾燥する。
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢
10 酸エチル=5:1~2:1)で精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再
結晶して、無色針状結晶の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
ジルアミノ)-5-(2-ピリジルメトキシカルボニル)ピリミジン 0.5183
g を得る。融点: 117.5~118°C

15 実施例 8 2

(1) 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-
[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン(実施例 8 0 で得た化合物)
150.0 mg の クロロホルム 5.0 ml 溶液を 0°C 下 m-クロロ過安息香酸(8
0%) 85.6 mg で 30 分間処理する。ピペラジン 0.263 g を加え、反応混
20 合物を室温下 1 晩攪拌する。反応混合物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液を加え、有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮する。残渣を
シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル)で精製して、無色アモルファ
ス状固体の 2-(1-ピペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル
25 アミノ)-5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン 128.4 m
g を得る。MS (m/s): 468 (M+H)⁺

(2) 上記(1)で得られた化合物を塩酸-メタノールで処理して結晶性粉末を得、
これをメタノール-イソプロピルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶
固体の 2-(1-ピペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ

ノ)ー5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル]ピリミジン塩酸塩 84.2 mgを得る。融点：252～253℃(分解)

実施例 8 3

5 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-
ーピリジルメトキシカルボニル)ピリミジン(実施例 8 1 で得た化合物) 0.150
0 g を m-クロロ過安息香酸(80%) 78.9 mg で 0℃ 15 分間処理し、ついで
10 ピペラジン 0.2398 g を加える。反応混合物を室温で 1 晩攪拌する。反応
液を実施例 8 2-(1)と同様に処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(溶媒；酢酸エチル単独～酢酸エチル：メタノール=1：1)で精製
し、酢酸エチル：イソプロピルエーテル(1：1)で再結晶して無色粉末状の 2-
(1-ピペラジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-
(2-ピリジルメトキシカルボニル)ピリミジン 75.1 mg を得る。融点：10
1～103℃

実施例 8 4

(1)水素化リチウムアルミニウム 4.15 g のテトラヒドロフラン 150 ml
懸濁液に 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-
ーエトキシカルボニルピリミジン(実施例 6 7-(1)で得た化合物) 38.32 g
20 のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を氷冷下 5～10℃で 1 時間かけて加える。
添加完了後、氷浴を除き、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に水
4.15 ml を氷冷下で加え、ついで 3N 水酸化ナトリウム水溶液 4.15 ml を
加える。水 4.15 ml を 3 回混合物に加え、この混合液を室温で 1 時間攪拌す
る。混合物を硫酸マグネシウムで処理したのちろ過し、得られたケーキ状物をテ
25 トラヒドロフランで洗浄する。ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチル-イソプロピル
エーテルでトリチュレーションする。得られた結晶をろ過し、イソプロピルエー
テルで充分洗浄して淡黄色結晶性粉末の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-
ーメトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジンを得る。

第 1 回生成；収量：25.10 g、融点：162～163.3℃

第2回生成；収量：2.32 g、融点：159～160℃

さらに、先のケーキ状物をイソプロピルエーテルで再度洗浄し、ろ液を減圧下濃縮し無色結晶物を得る。得られた固体をイソプロピルエーテルに懸濁し、ろ過し、ついで沈澱物をイソプロピルエーテルとヘキサンで十分に洗浄して、4.26 gの無色結晶2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジンを得る。融点：161～162℃

(2)上記(1)で得た2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジン25.10 gのクロロホルム150 ml懸濁液に二酸化マンガン粉末37.6 g(原料化合物の1.5倍量)を加え、反応混合物を室温で1日激しく攪拌する。さらに二酸化マンガン粉末12.6 g(原料化合物の0.5倍量)で処理し、3晩攪拌する。不溶物をセライトろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルに懸濁する。沈澱物をろ過し、イソプロピルエーテルとヘキサンで順次洗浄して無色結晶状の2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン22.43 gを得る。融点：124～125℃

実施例85

(1)ジメチルメチルホスホネート1.92 gのテトラヒドロフラン10 ml溶液にn-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液8.69 mlを-78℃で10分間で加える。混合物を同温度で30分間攪拌する。実施例84-(2)で得た2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン1.00 gのテトラヒドロフラン10 ml溶液を-78℃で反応混合物にシリンジで滴下して、黄色懸濁液を得る。これを同温度で30分間攪拌する。ドライアイス-アセトン槽を除き、反応混合物をしばらく攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぐ。混合物を攪拌し、酢酸エチルで抽出する。有機層を分取し、水と食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ついで減圧下濃縮して無色泡状物の粗2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(1-ヒドロキシ-2-ジメトキシホスホリル)エチル]ピリミジン1.33 gを得る。

(2) 上記で得られた粗 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベン
ジルアミノ)-5-[(1-ヒドロキシ-2-ジメトキシホスホリル)エチル]ピリ
ミジン 1.32 g、二酸化マンガン 3.96 g およびクロロホルム 20 ml 混合物
を室温下一晩激しく攪拌する。沈殿する二酸化マンガンをろ過して除き、ろ液を
5 減圧下濃縮して淡黄色泡状物を得る。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィ- (酢酸エチル単独~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、精
製された分画を集め、減圧下濃縮して無色泡状物 1.18 g を得る。これを酢酸
エチル-イソプロピルエーテルの混合液で結晶化して無色結晶の 2-メチルチオ
-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(ジメトキシホスホリ
ルアセチル)ピリミジン 1.14 g を得る。融点: 104~105℃

実施例 86

(1) n-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 2.0 ml に 3-ブromoピリ
ジン 530 mg のジエチルエーテル 2 ml 溶液をドライアイス-アセトン槽で冷
却下シリンジで滴下する。直ちに白色固体物が生じる。反応混合物を-78℃で
15 10 分間攪拌する。反応混合物に実施例 84-(2) で得た 2-メチルチオ-4-
(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン 208 mg
のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液をシリンジで加える。混合物に数秒間超音波
をかける。反応液を-78℃で 5 分間攪拌し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水
20 溶液を加える。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と食塩水で順次洗浄し、
硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧下濃縮して黄色油状物を得る。

得られた粗成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (シリカゲル 20 g、
溶媒; 酢酸エチル単独~酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製してわずかに
黄色の泡状物の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルア
ミノ)-5-[(ヒドロキシ)(3-ピリジル)メチル]ピリミジン 155 mg を得る。
25 MS (m/z): 403 (M+H)⁺

(2) 上記で得た 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルア
ミノ)-5-[(ヒドロキシ)(3-ピリジル)メチル]ピリミジン 149 mg および
二酸化マンガン 450 mg のクロロホルム 3 ml 混合物を室温で一晩攪拌する。

不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮してわずかに黄色の固体物 140 mg を得る。固体を酢酸エチル-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、ろ過する。得られたケーキ状物をヘキサンで十分に洗浄して、無色結晶物の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(3-ピリジルカルボニル)ピリミジン 127 mg を得る。融点: 141~142°C、MS (m/z): 401 (M+H)⁺

実施例 87

2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン(実施例 84-(2)で得た化合物) 2.057 g のクロロホルム 20 ml 溶液を m-クロロ過安息香酸(80%) 1.468 g で 0°C で 30 分間処理する。その反応混合物に L-(S)-プロリノール 0.901 g、ついでトリエチルアミン 1.33 ml を加え、0°C で 1 時間反応させる。その反応混合物を室温まで昇温し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、沈澱物をシリカプラグでろ過して除く。ろ液を減圧下濃縮して、無色アモルファス状の (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン 1.9990 g を得る。MS (m/z): 377 (M+H)⁺

実施例 88

実施例 86 と同様にして、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミル-2-メチルチオピリミジン 0.5 g にテトラヒドロフラン 20 ml 中、-78°C で 1-メチルイミダゾール 0.394 ml のリチウム塩を反応させ、得られる 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(ヒドロキシ)(1-メチル-2-イミダゾリル)メチル]-2-メチルチオピリミジンを、クロロホルム中室温下二酸化マンガンで酸化し、実施例 86 と同様に後処理を行い、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(1-メチル-2-イミダゾリルカルボニル)-2-メチルチオピリミジン 0.5913 g を得る。融点: 158~159°C

実施例 89

実施例 88 で得られた化合物 124.0 mg を実施例 87 と同様にして、クロロホルム 3.0 ml 中氷冷下 80% m-クロロ過安息香酸 69.5 mg を加え 15 分間攪拌する。L-プロリノール 60.6 μ l およびトリエチルアミン 86 μ l を加え、室温下 1 晩攪拌し、実施例 87 と同様に後処理を行い、(S)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(1-メチル-2-イミダゾリルカルボニル)ピリミジン 121.2 mg を得る。

IR (CHCl₃) cm⁻¹ : 3291, 1591, 1527, 1456, 1417, 1409, 1269, 1063, 805

MS (m/z) : 457 (M+H)⁺

実施例 90

(1) 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 19.3 ml をジイソプロピルアミン 3.1 g のテトラヒドロフラン溶液 80 ml にドライアイス-アセトン浴で冷却しながら 10 分間で滴下し、30 分間攪拌する。その混合物に 2,4-ジクロロピリミジン 2 g のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液を 2.5 時間で滴下し、1 時間同温度で攪拌する。その混合物にピリジン-2-アルデヒド 2.2 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 50 分間で滴下し、混合物を同温度で 1 時間攪拌する。

反応混合物を氷冷下 10% クエン酸水溶液に注ぎ、有機層を分離し、水と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 10 : 1、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、2,4-ジクロロ-5-[(ヒドロキシ)(2-ピリジル)メチル]ピリミジンの粗生成物 480 mg を得る。

(2) 上記 (1) で得られた粗生成物 104 mg、トリエチルアミン 71 mg および 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 44 mg のトルエン 2 ml の混合物

を室温で12時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール=22:1)で精製してアモルファス状の2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(ヒドロキシ)(2-ピリジル)メチル]ピリミジン53mgを得る。
MS (m/z): 391 (M+H)⁺

(3)上記(2)で得た2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[(ヒドロキシ)(2-ピリジル)メチル]ピリミジン46mg、二酸化マンガン230mgおよびクロロホルム2.3mlの混合物を室温で3時間攪拌する。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮して、2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルカルボニル)ピリミジン39mgを得る。融点: 117~119°C(ジエチルエーテルで再結晶)。MS (m/z): 389 (M+H)⁺

実施例91

2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルカルボニル)ピリミジン(実施例90-(3)で得た化合物)110mg、2-ピリジンメタノール34mg、10%水素化ナトリウム12mgおよびテトラヒドロフラン3mlの混合物を室温で5分間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; 酢酸エチル)で精製し、エチルエーテルでトリチュレーションして、2-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルカルボニル)ピリミジン104mgを得る。融点: 81~84°C。MS (m/z): 462 (M+H)⁺

実施例92

実施例68-(1)で得られた2-メチルスルフィニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン全量のテトラ

ヒドロフラン6 ml 溶液に、氷冷下2 N水酸化ナトリウム1.32 ml を氷冷下2分間で滴下し、反応混合物を氷冷下30分間攪拌する。さらにテトラヒドロフラン8 ml とN,N-ジメチルアセトアミド6 ml を加え、反応混合物を氷冷下30分間攪拌する。水5 ml とN,N-ジメチルアセトアミド2 ml を加え、反
5 応液を氷冷下で1時間攪拌する。反応混合液を10%クエン酸水溶液で酸性とし、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を集め、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20 g、溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=5：
1→クロロホルム：イソプロパノール=30：1)で分離してわずかに黄色の結
10 晶粉末状の2-ヒドロキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン618 mgを得る。融点：195~197℃

実施例93

2-メチルスルフィニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-
15 5-エトキシカルボニルピリミジン(実施例68-(1)で得た化合物)200 mg
のテトラヒドロフラン4 ml 溶液にカリウムt-ブトキシド58 mgを氷冷下で
加え、反応混合物を氷冷下1時間攪拌する。反応混合物をクエン酸水溶液で希釈
し、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を集め、水と飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマト
20 グラフィー(シリカゲル10 g、溶媒；クロロホルム単独→クロロホルム：メタ
ノール=20：1)で精製して下記2画分を得る。

第1画分を減圧下濃縮し、わずかに褐色の油状物の2-メチルチオ-4-(3-
クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン
33 mgを得る。

25 第2画分を減圧下濃縮し、わずかに褐色の結晶粉末の2-ヒドロキシ-4-
(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジ
ン132 mgを得る。融点：195~197℃

実施例94

2-ヒドロキシメチルピリジンの1Mテトラヒドロフラン溶液0.29mlと水素化ナトリウム(60%)11mgのテトラヒドロフラン溶液1.5mlの混合液を室温で10分間攪拌し、その混合液に2-メチルスルフィニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン(実施例68-(1)で得た化合物)100mgのテトラヒドロフラン2ml溶液を加え、室温で30分間攪拌する。その反応混合液に水2ml、エタノール2ml、2N水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で1晩攪拌する。

反応混合物を10%クエン酸水溶液で中和し、テトラヒドロフランおよびエタノールを減圧留去する。得られた沈澱物を集め、水洗して無色粉末を得る。該粉末を10%水酸化ナトリウム-酢酸エチル混合液に溶解し、水層を分離し、酢酸エチルで洗浄する。水層を10%塩酸と10%クエン酸水溶液で中和し、得られた沈澱物を集め、水洗して無色粉末状の2-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシピリミジン28mgを得る。融点：204~206℃(分解)

一方、上記反応混合液から水層を分離した後の集めた有機層を10%水酸化ナトリウム、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮して無色結晶粉末状の2-ヒドロキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン17mgを得る。融点：195~197℃、MS(m/z)：338(M+H)⁺

実施例95

上記実施例92で得られた2-ヒドロキシ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン500mg、ジエチルアニリン2mlおよびホスホリルクロリド4mlの混合液を80℃で30分間、ついで100℃で5時間攪拌する。冷却後、反応液を氷-水に注ぎ、混合物を室温で30分間攪拌する。得られた生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル7g、溶媒；クロロホルム)で精製し、わずかに黄色の結晶粉末の2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル

アミノ)ー5ーエトキシカルボニルピリミジン 375 mg を得る。融点：114
～115℃、MS (m/z)：356 (M+H)⁺

実施例 9 6

5 2ークロロー4ー(3ークロロー4ーメトキシベンジルアミノ)ー5ーエトキシ
カルボニルピリミジン(実施例 9 5 で得た化合物) 356 mg と 2ーヒドロキシメ
チルピリジン 109 mg の無水テトラヒドロフラン 4.5 ml 溶液にカリウム t
ーブトキシド 112 mg を氷冷下に加え、30 分間攪拌する。

10 反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。抽出液を集め、水と飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g、溶媒；クロロホルム：
酢酸エチル＝5：1→2：1)で精製し、減圧濃縮して無色カラメル状物の 2ー
15 (2ーピリジルメトキシ)ー4ー(3ークロロー4ーメトキシベンジルアミノ)ー5
ーエトキシカルボニルピリミジン(実施例 6 7ー(3)で得た化合物) 338 mg を
得る。これは室温で 1 晩静置することにより結晶化する。融点：90～92℃

実施例 9 7

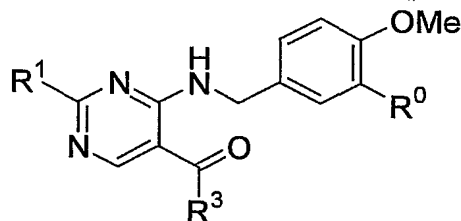
20 2ークロロー4ー(3ークロロー4ーメトキシベンジルアミノ)ー5ーエトキシ
カルボニルピリミジン(実施例 9 5 で得た化合物) 285 mg、5, 6, 7, 8ーテ
トラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン 197 mg、トリエチルアミン 0.22
ml およびクロロホルム 3 ml の混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、ついで 6
0℃で 2.5 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗する。水層
を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
25 で乾燥し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリ
カゲル 10 g、クロロホルム：メタノール＝50：1)で精製し、減圧下濃縮す
る。イソプロピルエーテルでトリチュレーションして無色結晶粉末状の 2ー(5,
6, 7, 8ーテトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジンー7ーイル)ー4ー(3ークロ
ロー4ーメトキシベンジルアミノ)ー5ーエトキシカルボニルピリミジン 29
0 mg を得る。融点：179～182℃、MS (m/z)：443 (M+H)⁺

実施例 9 8

実施例 9 7 で得た 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジ
ン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキ
シカルボニルピリミジン 290 mg と 2 N 水酸化ナトリウム 1.64 ml のジメ
チルスルホキシド-水 (5 ml - 1 ml) 中懸濁液を室温で 1 時間攪拌する。テト
ラヒドロフラン 5 ml を添加し、混合物を室温で 13 時間で攪拌する。テトラヒ
ドロフランを減圧下留去し、得られた溶液を水で希釈し、10%クエン酸水溶液
で中和する。生じた沈殿物を分取し、水、メタノール、およびイソプロピルエー
テルで洗浄して無色結晶粉末の 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-
a]ピラジン-7-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-
5-カルボキシピリミジン 187 mg を得る。融点: 223~226°C (分解)、
MS (m/z): 413 (M-H)⁻

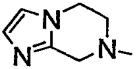
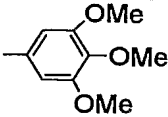
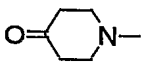
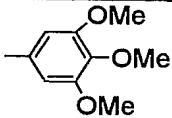
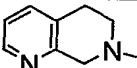
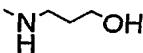
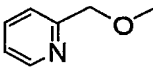
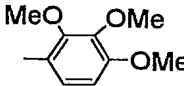
実施例 9 9 ~ 2 7 3

対応する出発物質より同様にして、下記第 5 表記載の化合物を得る。

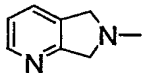
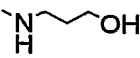
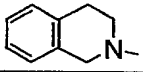
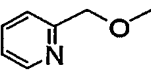
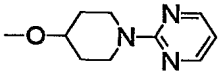
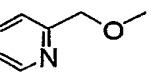
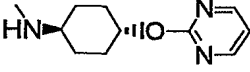
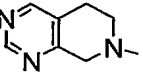
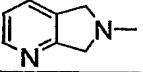
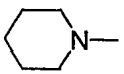
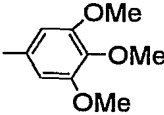
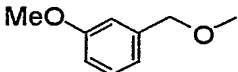
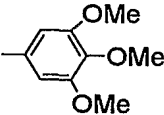
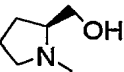
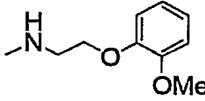
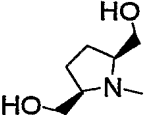
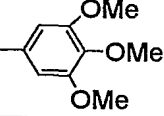
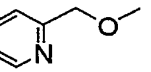



第 5 表 (その 1)

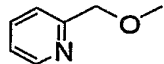
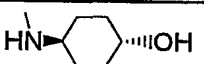
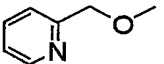
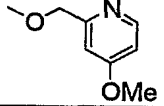
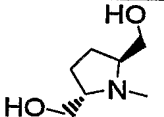
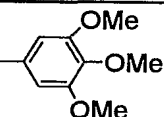
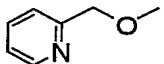
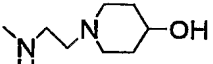
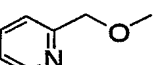
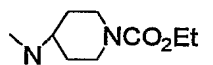
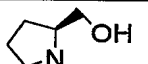
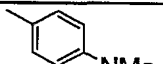
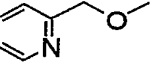
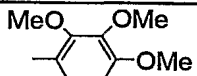
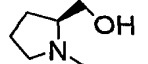
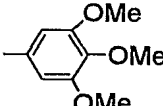
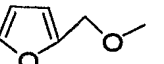
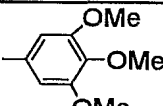
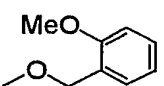
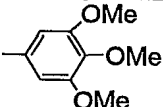
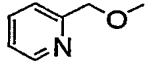
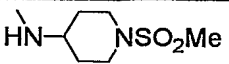

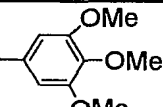
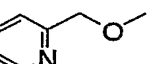
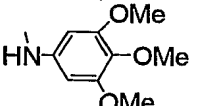
実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
9 9		Cl		M. p. 123-124°C
1 0 0		Cl		M. p. 159-162°C
1 0 1		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 181.5-183°C

102		CN		M. p. 226-228°C
103		Cl		M. p. 158-160°C
104		Cl		M. p. 158-160°C
105		Cl		泡状物 MS (m/z) : 511 (M+H) ⁺

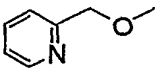
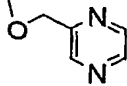
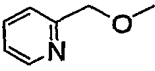
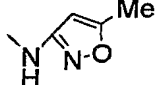
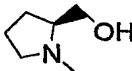
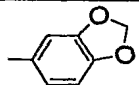
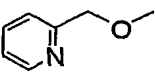
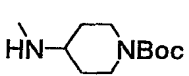
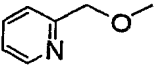
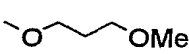
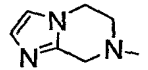
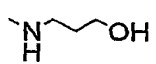
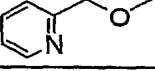
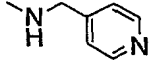
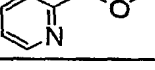
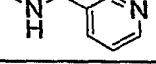
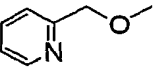
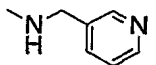
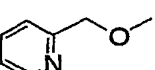
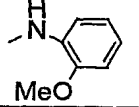
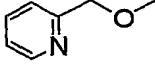
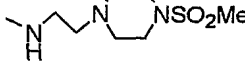
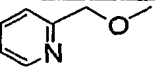
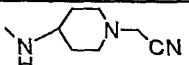
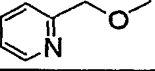
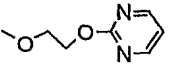
第5表(その2)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
106		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 469 (M+H) ⁺
107		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 122-125°C
108		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 562 (M+H) ⁺
109		Cl		M. p. 174-175°C
110		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 129-133°C
111		CN	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 200-203°C
112		Cl		M. p. 142-143°C
113		Cl		M. p. 122-124°C
114		Cl		カaramel状物 MS (m/z) : 542 (M+H) ⁺
115		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 573 (M+H) ⁺
116		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 499 (M+H) ⁺

第5表(その3)

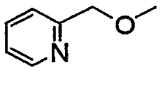
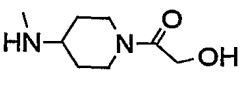
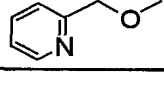
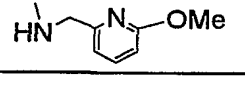
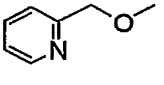
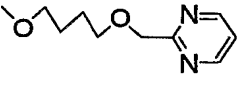
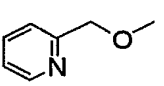
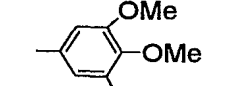
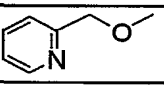
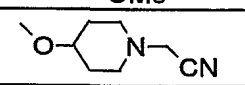
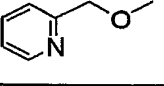
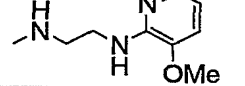
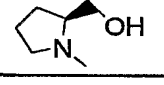
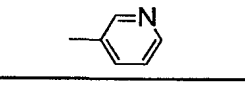
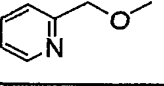
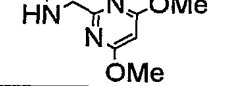
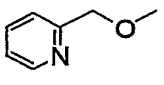
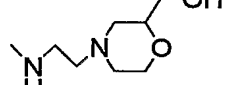
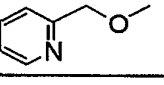
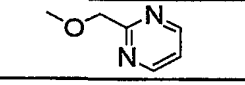
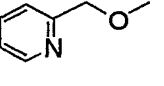
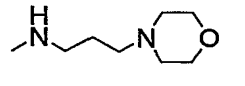
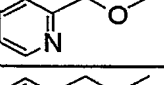
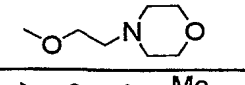
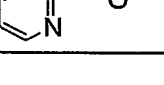
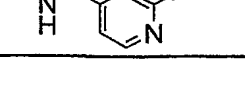
実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
1 1 7		Cl		M. p. 139-140°C
1 1 8		Cl		M. p. 99-102°C
1 1 9		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 573 (M+H) ⁺
1 2 0		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺
1 2 1		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 555 (M+H) ⁺
1 2 2		Cl		M. p. 92-94°C
1 2 3		CN		M. p. 107-108°C
1 2 4		CN		M. p. 171°C
1 2 5		Cl		M. p. 130-132°C
1 2 6		Cl		M. p. 122-125°C
1 2 7		Cl		M. p. 202-203°C
1 2 8		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 510 (M+H) ⁺
1 2 9		Cl		M. p. 140-141°C

第5表(その4)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
130		Cl		M. p. 118-119°C
131		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 481 (M+H) ⁺
132		Cl		M. p. 150-152°C
133*		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 583 (M+H) ⁺
134		Cl		M. p. 74-75°C
135		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 472 (M+H) ⁺
136		Cl		M. p. 160-161°C
137		Cl		M. p. 133-135°C
138		Cl		MsOH塩 M. p. 98-103°C (分解)
139		Cl		M. p. 123-124°C
140		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 590 (M+H) ⁺
141		Cl		M. p. 173°C
142		Cl		M. p. 104-109°C

* : Boc = t-ブトキシカルボニル基

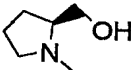
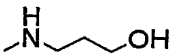
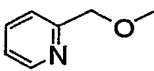
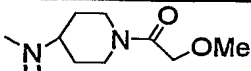
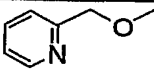
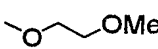
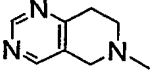
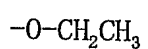
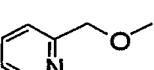
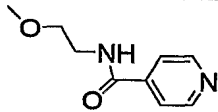
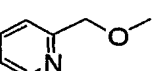
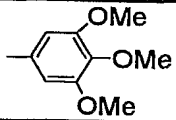
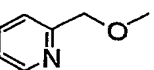
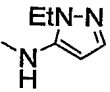
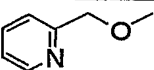

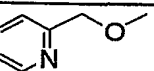
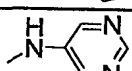
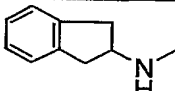
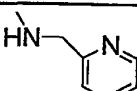
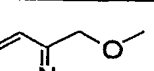
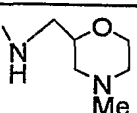
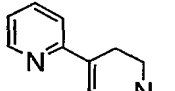
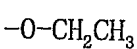
第5表(その5)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
1 4 3		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 541 (M+H) ⁺
1 4 4		Cl		M. p. 131-134°C
1 4 5		Cl		カaramel状物 MS (m/z) : 565 (M+H) ⁺
1 4 6		CN		M. p. 158-161°C
1 4 7		Cl		M. p. 109-111°C
1 4 8		Cl		M. p. 150-151°C
1 4 9		Cl		M. p. 164-165°C
1 5 0		Cl		M. p. 129-130°C
1 5 1		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 543 (M+H) ⁺
1 5 2		Cl		M. p. 137-139°C
1 5 3		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺
1 5 4		Cl		M. p. 77-79°C
1 5 5		Cl		M. p. 166-167°C

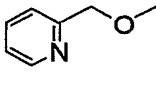
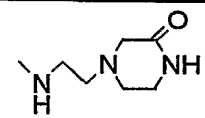
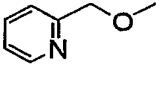
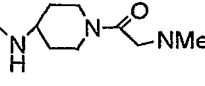
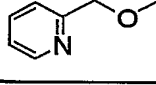
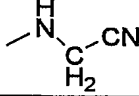
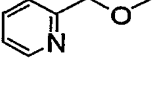
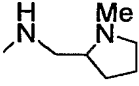
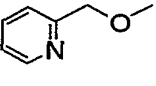
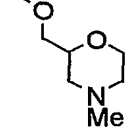
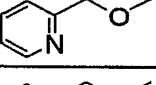
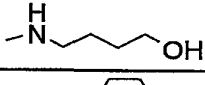
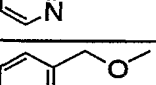
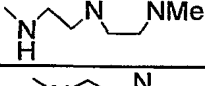
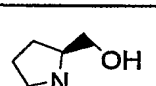
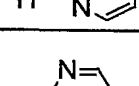
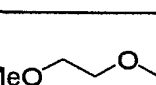
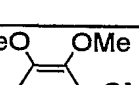
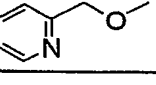
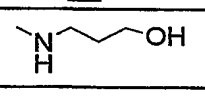
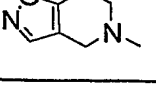
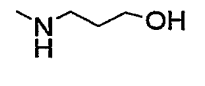


第5表(その6)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
156		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 129-132°C
157		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 497 (M+H) ⁺
158		Cl		M. p. 81-84°C
159		Cl		油状物 MS (m/z) : 515 (M+H) ⁺
160		Cl		M. p. 102-103°C
161		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 513 (M+H) ⁺
162		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	アモルファス状物 MS (m/z) : 453 (M+H) ⁺
163		Cl		M. p. 219-221°C
164		Cl		M. p. 166-167°C
165		Cl		M. p. 192-194°C
166		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 455 (M+H) ⁺
167		CN		M. p. 163-164°C

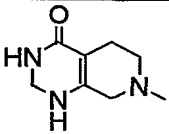
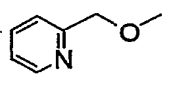
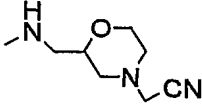
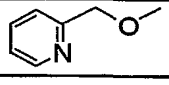
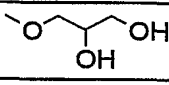
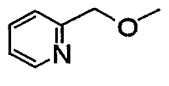
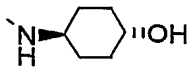
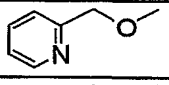
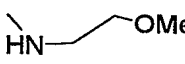
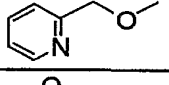
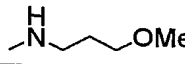
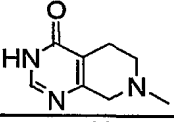
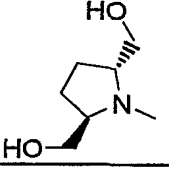
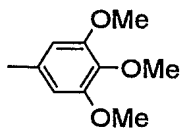
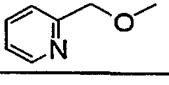
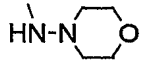
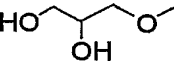
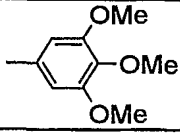
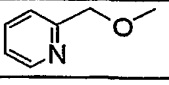
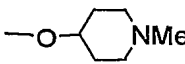
第5表(その7)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
168		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 450 (M+H) ⁺
169		Cl		M. p. 60-65°C
170		Cl		M. p. 103.5-104°C
171		Cl		M. p. 166-169.5°C
172		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 549 (M+H) ⁺
173		F		M. p. 118-121°C
174		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 494 (M+H) ⁺
175		Cl		M. p. 116-117°C
176		Cl		M. p. 210-212°C
177		Cl		M. p. 184-184.5°C
178		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 513 (M+H) ⁺
179		Cl		M. p. 132-134°C

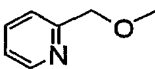
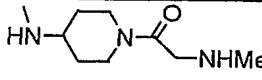
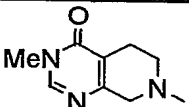
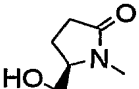
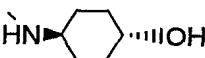
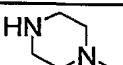
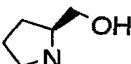
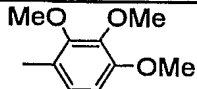
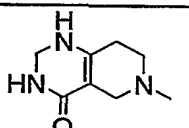
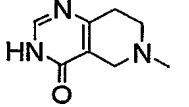
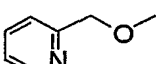
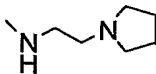
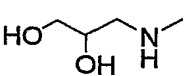
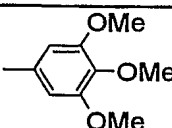
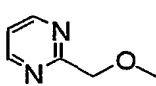
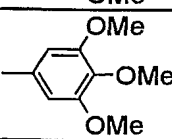
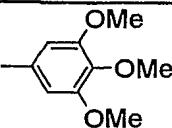
第5表(その8)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
180		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 526 (M+H) ⁺
181		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 568 (M+H) ⁺
182		Cl		M. p. 166-168°C
183		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 497 (M+H) ⁺
184		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 514 (M+H) ⁺
185		Cl		M. p. 124-125°C
186		Cl		M. p. 96 - 98°C
187		Cl		M. p. 133-136°C
188		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 454 (M+H) ⁺
189		CN		M. p. 82-85°C
190		Cl		M. p. 155-156°C
191		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 473 (M+H) ⁺

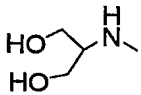
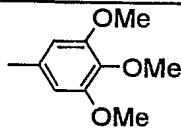
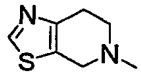
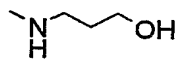
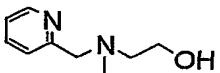
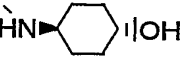
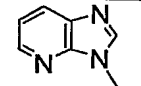
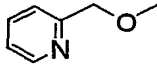
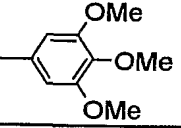
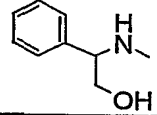
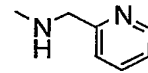
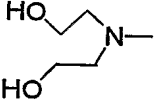
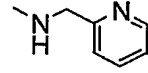
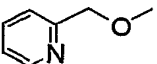
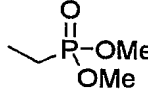
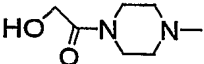
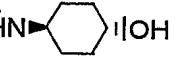
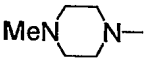
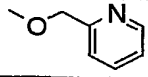
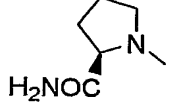
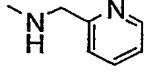
第5表(その9)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
192		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 220-223°C
193		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 538 (M+H) ⁺
194		Cl		M. p. 146-147°C
195		NO ₂		アモルファス状物 MS (m/z) : 509 (M+H) ⁺
196		Cl		M. p. 124-126°C
197		Cl		M. p. 158-159°C
198		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 280-282°C
199		CN		M. p. 176-177°C
200		Cl		M. p. 174-175°C
201		Cl		M. p. 144-147°C
202		Cl		M. p. 110-112°C

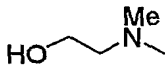
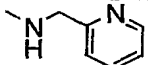
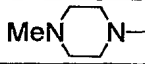
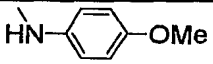
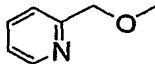
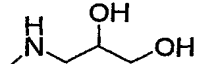
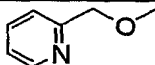
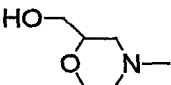
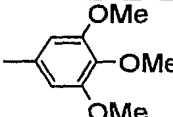
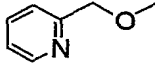

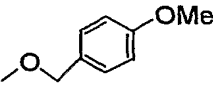
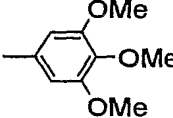
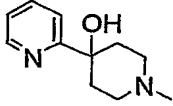
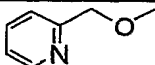
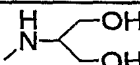
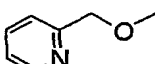
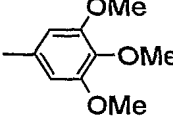
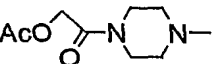
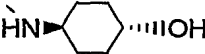
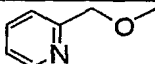
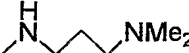
第5表(その10)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
203		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 554 (M+H) ⁺
204		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 217-220°C
205		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 504 (M+H) ⁺
206		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 123-124.5°C
207		CN		M. p. 130-132°C
208		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 139-142°C
209		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 236-239°C
210		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 497 (M+H) ⁺
211		Cl		粉末 (HCl) MS (m/z) : 533 (M+H) ⁺
212		CN		M. p. 175-176°C
213	MeO-	CH ₂ OH		M. p. 158-161°C

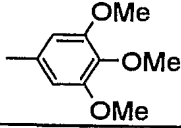
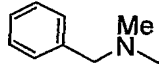
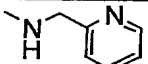
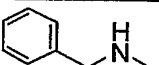
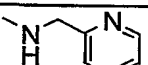
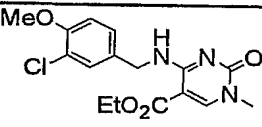
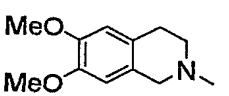
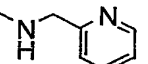

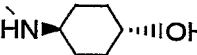
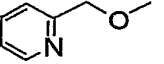
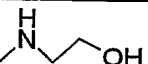
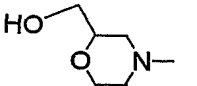
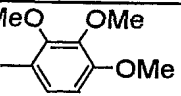
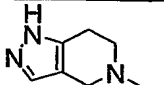
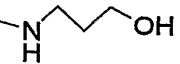
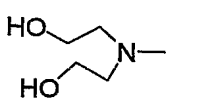
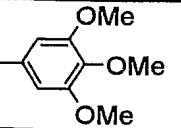
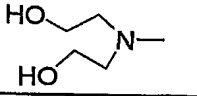
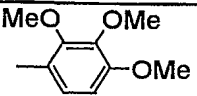
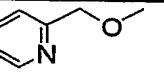
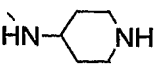
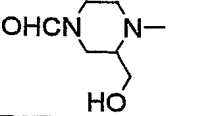
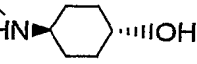
第5表(その11)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
214		Cl		粉末(HCl) MS (m/z) : 533 (M+H) ⁺
215		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 489 (M+H) ⁺
216		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 541 (M+H) ⁺
217		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 118-220°C
218		NHCHO		M. p. 171-173°C
219		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 519 (M+H) ⁺
220		Cl		粉末(HCl) MS (m/z) : 487 (M+H) ⁺
221		Cl		油状物 MS (m/z) : 507 (M+H) ⁺
222		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 535 (M+H) ⁺
223		Cl		M. p. 146-147°C
224		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 496 (M+H) ⁺

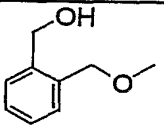
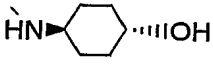
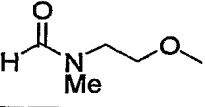
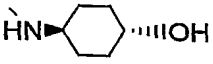
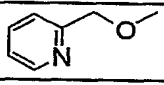
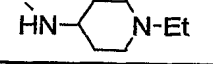
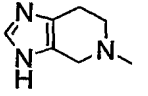
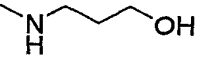
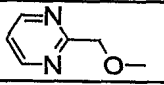
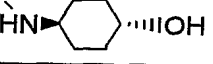
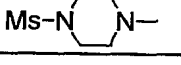
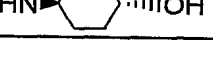
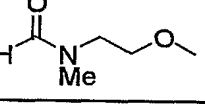
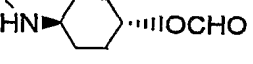
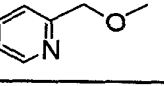
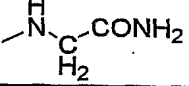
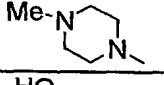
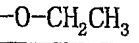
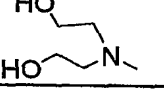
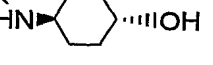

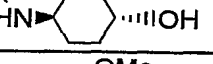
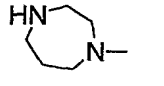
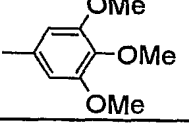
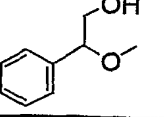
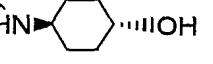
第5表(その12)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
225		Cl		M. p. 217-219°C
226		Cl		M. p. 162-163°C
227		Cl		M. p. 153-155°C
228		Cl	-NMe ₂	M. p. 129-130°C
229		CN		M. p. 186-188°C
230		Cl		M. p. 164-165°C
231		Cl		M. p. 114-119°C
232		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	アモルファス状物 MS (m/z) : 498 (M+H) ⁺
233		Cl		M. p. 175-176°C
234		CH ₂ O-Ac		アモルファス状物 MS (m/z) : 589 (M+H) ⁺
235		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 575 (M+H) ⁺
236		Cl		M. p. 84-86°C

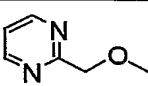
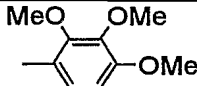
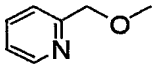
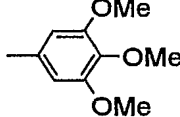
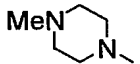
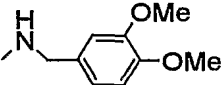

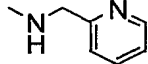
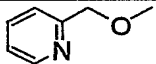
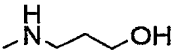
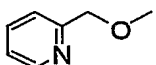
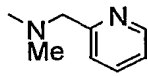
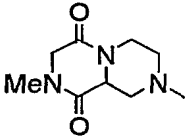
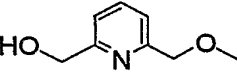
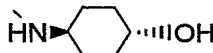
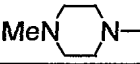
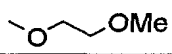
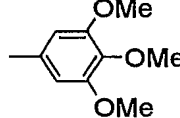
第5表(その13)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
237	EtO-	CN		M. p. 165°C
238		Cl		M. p. 132-134°C
239		Cl		M. p. 195-197°C
240		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 105-108°C
241		Cl		粉末(HCl) MS (m/z) : 575 (M+H) ⁺
242		Cl		M. p. 158-159°C
243		Cl		M. p. 162-163°C
244		CN		M. p. 104-108°C
245		Cl		M. p. 113-117°C
246		CN		M. p. 165-167°C
247		CN		M. p. 108-110°C
248		Cl		M. p. 119-121°C
249		Cl		アモルファス状物

第5表(その14)

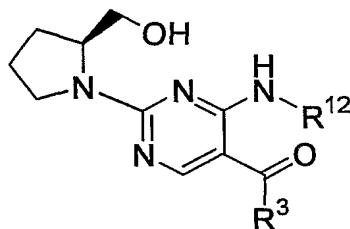
実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
250		Cl		M. p. 115-120°C
251		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 492 (M+H) ⁺
252		Cl		M. p. 124-126°C
253		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 472 (M+H) ⁺
254		Cl		M. p. 135-137°C
255		Cl		M. p. 158-161°C
256		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 520 (M+H) ⁺
257		Cl		M. p. 187-188°C
258		Cl		M. p. 136.5-137°C
259		Cl		M. p. 149-151°C
260		Cl		M. p. 170-172°C
261		Cl		粉末 (HCl) MS (m/z) : 542 (M+H) ⁺
262		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺

第5表(その15)

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
263		CN		M. p. 164-166°C
264		SOMe		アモルファス状物 MS (m/z) : 579 (M+H) ⁺
265		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 541 (M+H) ⁺
266	Me ₂ N-	Cl		M. p. 87-89°C
267	Me ₂ N-	Cl		M. p. 162-163°C
268		NO ₂		M. p. 173-176°C
269		Cl		アモルファス状物 MS (m/z) : 505 (M+H) ⁺
270		Cl	-O-CH ₂ CH ₃	M. p. 165-167°C
271		Cl		油状物 MS (m/z) : 528 (M+H) ⁺
272		Cl		M. p. 112.5-113°C
273	MeO-	CN		M. p. 174-175°C

実施例 274～286

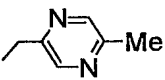
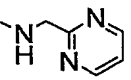
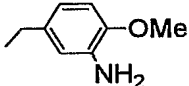
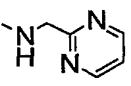
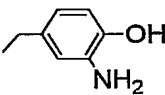
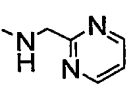
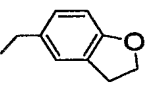
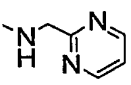
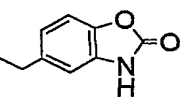
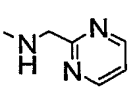
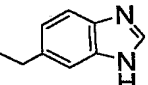
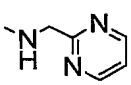
対応する出発物質より同様にして、下記第 6 表記載の化合物を得る。



第 6 表(その 1)

実施例 番号	R ¹²	R ³	物理恒数等
274		-OEt	M. p. 92.5-93.5°C
275			粉末状 MS (m/z) : 480 (M+H) ⁺
276			粉末状 MS (m/z) : 470 (M+H) ⁺
277			粉末状 MS (m/z) : 484 (M+H) ⁺
278			粉末状 MS (m/z) : 460 (M+H) ⁺
279			粉末状 MS (m/z) : 454 (M+H) ⁺
280			アモルファス状物 MS (m/z) : 512 (M+H) ⁺

第6表(その2)

実施例 番号	R ¹²	R ³	物理恒数等
281			粉末状 MS (m/z) : 436 (M+H) ⁺
282			粉末状 MS (m/z) : 465 (M+H) ⁺
283			粉末状 MS (m/z) : 451 (M+H) ⁺
284			粉末状 MS (m/z) : 462 (M+H) ⁺
285			粉末状 MS (m/z) : 475 (M+H) ⁺
286			粉末状 MS (m/z) : 460 (M+H) ⁺

実施例287

(1) 98%ギ酸1.44mlを無水酢酸2.86mlに氷冷下滴下し、反応混合物を60℃で1時間攪拌する。氷冷後、反応液をテトラヒドロフラン15mlで希釈し、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン2.00gのテトラヒドロフラン16ml溶液を氷冷下加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。

テトラヒドロフランを35℃で減圧留去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出する。集めた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g、溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=1：1)で分離し、減圧濃縮して無色の結晶性粉末2.05gを得る。融点：82～85℃、MS (m/z) : 200 (M+H)⁺

(2) 上記(1)で得られた化合物 2.02 g のテトラヒドロフラン 38 ml 溶液に、5 分間かけて水素化ホウ素ジメチルスルフィド ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) の 1.0 M 溶液 4.55 ml を氷浴下滴下する。氷浴上で 30 分間攪拌後、反応混合物を 2 時間還流する。氷浴後、メタノール 10 ml を反応液に滴下し、反応液を室温下 30 分間攪拌する。4.9 N 塩酸-メタノール溶液 20 ml を加え、30 分間還流する。溶媒を減圧留去し、残渣を水で希釈する。混合物をイソプロピルエーテル-酢酸エチル (1 : 1) 混合溶媒で洗浄し、有機層を 10 % 塩酸で抽出する。集めた水層を、イソプロピルエーテル-酢酸エチル (2 : 1) 混合溶媒で洗浄し、10 % 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を 10 % 水酸化ナトリウム水溶液、水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して淡褐色油状物の N-メチルー(3-クロロ-4-メトキシ)ベンジルアミン 1.62 g を得る。MS (m/z) : 186 (M+H)⁺

(3) 2,4-ジクロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)ピリミジン 120 mg、上記(2)で得た化合物 68 mg、トリエチルアミン 37 mg および無水ジメチルホルムアミド 3 ml の混合物を氷浴下 1 時間攪拌後、10 % クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出する。集めた有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 10 g、溶媒 ; クロロホルム : 酢酸エチル = 100 : 1 → 50 : 1) で分離する。

第 1 分画を減圧濃縮後ジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒で結晶化して無色結晶性粉末の 4-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-2-[N-メチルーN-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン 30 mg を得る。融点 : 103 ~ 104 °C、MS (m/z) : 492 (M+H)⁺

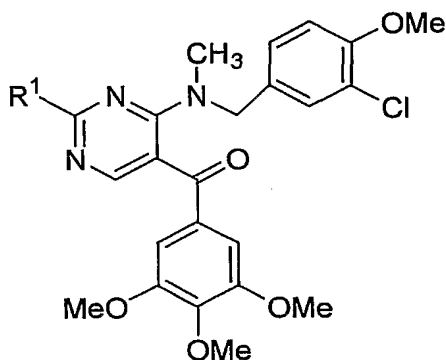
第 2 分画を減圧濃縮して無色泡状の 2-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカルボニル)-4-[N-メチルーN-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン 109 mg を得る。MS (m/z) : 492 (M+H)⁺

(4) 上記(3)で得た 2-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニルカル

5 ボニル)－4－[N－メチル－N－(3－クロロ－4－メトキシベンジル)アミノ]ピリミジンを実施例1－(4)と同様に処理して、無色結晶性粉末の2－(2－ピリジルメトキシ)－5－(3,4,5－トリメトキシフェニルカルボニル)－4－[N－メチル－N－(3－クロロ－4－メトキシベンジル)アミノ]ピリミジン74mgを得る。融点：154～157℃、MS (m/z)：565 (M+H)⁺

実施例288～290

対応する出発物質を実施例287と同様に処理して、下記第7表記載の化合物を得る。

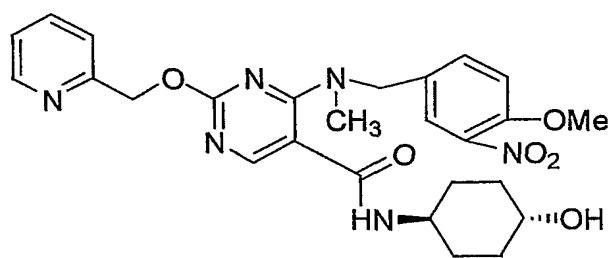


第7表

実施例 番号	R ¹	物理恒数等
288		粉末 (HCl) MS (m/z) : 557 (M+H) ⁺
289		粉末 (HCl) MS (m/z) : 556 (M+H) ⁺
290		粉末 (HCl) MS (m/z) : 561 (M+H) ⁺

10 実施例291

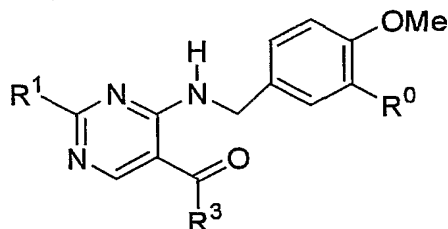
対応する出発物質より同様にして、次の化合物を得る。



融点：169—171℃

実施例 292 ~ 296

対応する出発物質より同様にして、下記第 8 表記載の化合物を得る。



第 8 表

実施例 番号	R ¹	R ⁰	R ³	物理恒数等
292		Cl		M. p. 181-183°C
293		Cl		油状物 MS (m/z) : 503 (M+H) ⁺
294		Cl		M. p. 143-145°C
295		Cl		M. p. 111-113°C
296		CN	-OEt	アモルファス状物 MS (m/z) : 412 (M+H) ⁺

実施例 297

- 5 (1) ジイソプロピルアミン 0.78 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 4.82 ml をドライアイス-アセトン浴で冷却しながら 3 分間で滴下する。混合物を同浴上で 30 分間攪拌する。2,6-ジクロロピラジン 0.50 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を同温度で 15 分間で滴下し、混合物を 1 時間攪拌する。反応混合物をドライアイス中に注ぎ、
- 10 室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を 10% 塩酸水溶液で希釈して pH 値を約 2 とし、酢酸エチルで抽出する。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、水抽出液を酢酸エチルで洗浄し、10% 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。集めた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾

燥、減圧下濃縮する。残渣をクロロホルム-ヘキサン(1 : 1)でトリチュレーションして、わずかに褐色の結晶性粉末状の2-カルボキシ-3,5-ジクロロピラジン234mgを得る。融点：139~141℃、MS (m/z) : 191 (M-H)⁻。

- 5 (2) 上記(1)で得た2-カルボキシ-3,5-ジクロロピラジン226mg、炭酸水素ナトリウム118mg、沃化メチル0.5mlおよびジメチルホルムアミド1.8mlの混合物を室温で14時間攪拌する。混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。集めた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮して、淡褐色結晶性粉末状の2-メトキシカルボニル-3,5-ジクロロピラジン245mgを得る。融点：60~63℃、MS (m/z) : 206 (M⁺)
- 10

- (3) 上記(2)で得た2-メトキシカルボニル-3,5-ジクロロピラジン234mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン204mg、トリエチルアミン0.17mlおよび無水トルエン3mlの混合物を室温で7時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウム上で乾燥、ついで減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g、溶媒；ヘキサン：クロロホルム=1 : 1)で精製・分離し、所望の分画を減圧下濃縮して淡黄色結晶粉末状の2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロピラジン102mgを得る。融点：149~151℃、MS (m/z) : 342 (M+H)⁺
- 15
- 20

実施例298

- 実施例297-(3)で得られた2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロピラジン71mgと2-ヒドロキシメチルピリジン25mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に、カリウムt-ブトキシド26mgを氷冷下で加える。混合物を同温度で30分間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、ついで減圧下濃縮する。残渣
- 25

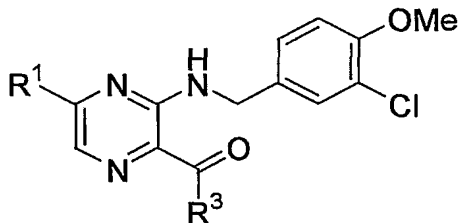
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5 g、溶媒；クロロホルム：酢酸エチル＝3：1)で精製・分離し、イソプロピルエーテルで結晶化して、淡黄色結晶粉末状の2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ピリジルメトキシ)ピラジン25 mgを得る。融点：132～133℃、MS (m/z)：415 (M+H)⁺

実施例299

2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-クロロピラジン(実施例297-(3)で得た化合物)150 mg、2-ヒドロキシメチルピロリジン88.6 mg、トリエチルアミン0.12 mlのテトラヒドロフラン5 ml混合物を室温で4時間攪拌し、ついで50℃で2時間加熱する。ついで2-ヒドロキシメチルピロリジン44.3 mgを加え、混合物を50℃で1時間攪拌する。冷却後、水を混合物に加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた黄色油状物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：ヘキサン＝1：1)で精製して、淡黄色粉末状の(S)-2-メトキシカルボニル-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピラジン123 mgを得る。MS (m/z)：407 (M+H)⁺

実施例 300

対応する出発物質より同様にして、下記第 9 表記載の化合物を得る。



第 9 表

実施例 番号	R ¹	R ³	物理恒数等
300		-OMe	アモルファス状物 MS (m/z) : 429 (M+H) ⁺

5 実施例 301

(1) 5-ベンジルオキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)安息香酸 50 mg、14.8 M アンモニア水 50 μ l、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 68 mg および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 15.9 mg の混合物を、氷冷下、N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、室温下で終夜撹拌する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出層を水洗し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：酢酸エチル=1：1)により精製し、放置して結晶化した後、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル混合溶液でトリチュレーションして、6-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン 46.7 mg を得る。融点：187~189℃

(2) 上記(1)のようにして得られる化合物 1.065 g をジオキサン 20 ml に懸濁させ、室温で 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 10.11 ml を加える。これに、9% 次亜臭素酸ナトリウム (NaOBr) 水溶液 12.4 ml を、室温で加えて、終夜撹拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エ

チルで抽出し、抽出層を洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)により精製後、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチル混合溶液で結晶化し、5-ベンジルオキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アニリン0.662 gを得る。融点：79
5 ～80℃

(3) 上記(2)のようにして得られる化合物1 gのメタノール30 ml溶液に、パラジウム炭素100 mgを加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で3時間攪拌する。触媒をろ去した後、ろ液を濃縮して、アモルファス状の5-ヒドロキシ-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アニリン847 mgを得る。

10 (4) 上記(3)で得られた化合物300 mgおよび2-ピコリルクロライド・一塩酸塩78 mgのN,N-ジメチルホルムアミド5 ml溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム103 mgを加えて、室温で1時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出層を水洗し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒；クロロホルム：メタノール＝8
15 0：1)により精製し、アモルファス状の5-(2-ピリジルメトキシ)-2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アニリン238 mgを得る。

(5) 上記(4)で得られた化合物100 mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルクロリド53 mg、60%水素化ナトリウム、およびテトラヒドロフラン4 mlの混合物を24時間加熱還流する。反応混合物を冷却し水に注いだ後、酢酸エチルにて抽出する。抽出層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
20 減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム：酢酸エチル＝20：1)にて精製後、メタノールにてトリチュレーションし、黄色結晶の1-(2-ピリジルメトキシ)-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)ベンゼン21 mg
25 を得る。融点：142～144℃、MS(m/z)：549(M+H)⁺

実施例302

(1) 4-クロロ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル100 mg、プロリノール235 mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン3 mlの混合物を100℃

で3時間攪拌する。室温まで冷却後、混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を水(2回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2枚、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製して、黄色油状物の4-(2-ヒドロキシメチルー1-ピロリジニル)-2-ニトロ安息香酸メチルエステル20mgを得る。MS (m/z)：281 (M+H)⁺

(2) 4-クロロ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル100mg、プロピロール56mg、ジイソプロピルエチルアミン90mgおよび1-メチルー2-ピロリジノン3mlの混合物を100℃で13時間攪拌する。酢酸エチルと水を混合物に加え、有機層を水(2回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=4：1→2：1→1：1→酢酸エチル100%)で精製して、淡黄色粘稠油状物の4-(2-ヒドロキシメチルー1-ピロリジニル)-2-ニトロ安息香酸メチルエステル1.298gを得る。MS (m/z)：285 (M+H)⁺

(3) 上記(1)または(2)で得た化合物260mg、10%パラジウム-炭素25mgおよびエタノール10mlの混合物を水素常圧下室温で7時間水素添加する。触媒をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル25g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1→酢酸エチル)で精製して、淡黄色結晶の4-(2-ヒドロキシメチルー1-ピロリジニル)-2-アミノ安息香酸メチルエステル185mgを得る。融点：113～115℃、MS (m/z)：251 (M+H)⁺

(4) 上記(3)で得た化合物50mg、3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド61mg、酢酸21mgおよび1,2-ジクロロエタン2mlの混合物に室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム113mgを加える。混合物を室温で1時間攪拌する。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製して、赤色アモルファス状物

を得る。これをさらに分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；クロロホルム：メタノール=20：1)で精製して赤色粉末の4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)安息香酸メチルエステル75mgを得る。MS (m/z)：405 (M+H)⁺

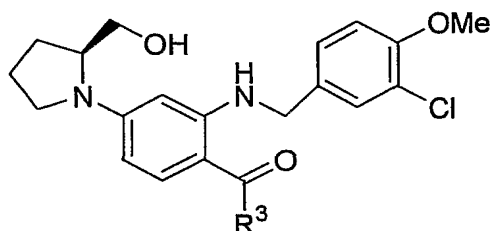
- 5 (5) 上記(4)の方法で得られた化合物459mg、10%水酸化ナトリウム水溶液2mlおよびジメチルスルホキシド4mlを室温下4日間攪拌する。酢酸エチルと水を加え、10%塩酸を加えて中和する。有機層を水(3回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、溶媒；クロロホルム：メタノール=100：3、ついでシリカゲル40g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し、所望の分画をジエチルエーテルでトリチュレーションして、4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)安息香酸255mgを得る。融点：132～134℃(分解)、MS (m/z)：391 (M+H)⁺
- 10

- 15 (6) 上記(5)で得た化合物80mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩59mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール42mg、2-アミノメチルピリミジン34mgおよびジメチルホルムアミド3mlを室温で1日間攪拌する。2-アミノメチルピリミジン68mgをさらに加え、混合物を室温で3日間攪拌する。酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(5回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。ろ過して硫酸ナトリウムを除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；酢酸エチル)で精製して、淡黄色結晶を得、これを酢酸エチルとジエチルエーテルの混合溶媒でトリチュレーションして4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-N-(2-ピリミジニルメチル)ベンズアミド37mgを得る。
- 20
- 25 融点：102～107℃、MS (m/z)：482 (M+H)⁺

実施例303

対応する出発物質を実施例302と同様に処理して、下記第10表記載の化合

物を得る。



第10表

実施例番号	R ³	物理恒数等
303		アモルファス状物 MS (m/z) : 503 (M+H) ⁺

実施例304

(1) 4, 6-ジヒドロキシニコチン酸エチルエステル7.80 gおよびホスホ
 リルクロリド48 mlの混合物を100℃で8時間攪拌する。過剰のホスホ
 リルクロリドを減圧除去し、残渣を氷水に注ぐ。混合物を炭酸ナトリウムで塩基性
 とし、酢酸エチルで抽出し、水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。ろ
 過して硫酸ナトリウムを除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフ
 ィー(シリカゲル100 g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製して、
 無色結晶の4, 6-ジクロロニコチン酸エチルエステル8.50 gを得る。融
 点：32～32.5℃、MS (m/z) : 220 (M+H)⁺

(2) 上記(1)で得られた化合物1.02 g、3-クロロ-4-メトキシベンジ
 ルアミン1.02 g、トリエチルアミン823 mgおよびアセトニトリル20 ml
 の混合物を室温で1.5日間攪拌し、3時間還流する。溶媒を留去後、残渣を
 酢酸エチル-炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶媒で希釈し、有機層を飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液、水、および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。
 硫酸ナトリウムをろ過して除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグ
 ラフイー(シリカゲル25 g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、
 冷ジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の2-クロロ-4-
 (3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ニコチン酸エチルエステル1.17
 gを得る。融点：115.5～117.5℃、MS (m/z) : 355 (M+H)⁺

(3) 上記(2)で得られた化合物 500 mg、10%水酸化ナトリウム水溶液 5 ml およびジメチルスルホキシド 20 ml の混合物を室温で 15 時間攪拌する。混合物を 0℃下 10%塩酸水溶液で酸性(pH~5)とし、水を滴下する。混合物を室温で 1 時間攪拌後、沈殿物をろ取し、水洗し、減圧濃縮して、2-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ニコチン酸 441 mg を得る。融点: 228~230℃、MS (m/z): 325 (M-H)⁻

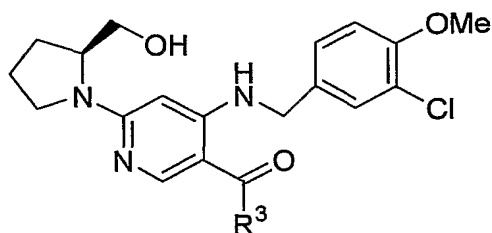
(4) 上記(3)で得た化合物 100 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 88 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 62 mg、2-アミノメチルピリミジン 50 mg およびジメチルホルムアミド 3 ml の混合物を室温下 1 日間攪拌する。酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、有機層を水(4回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の 3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン 76 mg を得る。融点: 133.5~136.5℃、MS (m/z): 418 (M+H)⁺

(5) 上記(4)で得た化合物 66 mg、プロリノール 80 mg および 1-メチル-2-ピロリジノン 3 ml の混合物を 200℃で 4.5 時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(5回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(3シート、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、淡褐色粉末の 3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン 43 mg を得る。MS (m/z): 483 (M+H)⁺

実施例 305~306

対応する出発物質を実施例 304 と同様に処理して、下記第 11 表記載の化合物を得る。

115



第 1 1 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
305		アモルファス状物 MS (m/z) : 504 (M+H) ⁺
306		M. p. : 179.5-182.5°C

実施例 307

(1) n-ブチルリチウム 23.2 ml を、ジイソプロピルアミン 3.76 g のテトラヒドロフラン 25 ml 混合物に -78°C で滴下する。混合物を 0°C で 10 分間攪拌する。ついで、2,6-ジクロロピリジン 5.0 g のテトラヒドロフラン 25 ml 溶液を -78°C で 20 分間かけて滴下する。混合物を -78°C で 3 時間攪拌し、粉末ドライアイス内に注ぎ、得られた混合物を 1 晩室温で静置する。

溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル-10%水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒に溶解し、水層を分離し、濃塩酸で酸性とし、無色沈殿物をろ取り、冷水で洗浄して、2,6-ジクロロニコチン酸 4.50 g を得る。融点 : 148~150°C、MS (ESI) : 190 (M-H)⁻

(2) 上記(1)で得た化合物 500 mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 638 mg、炭酸カリウム 817 mg、臭化銅 313 mg および 1-メチル-2-ピロリジノン 10 ml の混合物を 120°C で 2.5 時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと 1N 塩酸水溶液を混合物に加える。有機層を分離し、水(2回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g、溶媒 ; クロロホルム→クロロホルム : メタノール = 70 : 1)で精製して、無色結晶の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸を得る。

ン酸 471 mg を得る。融点：184～185.5℃、MS (m/z)：325 (M-H)⁻

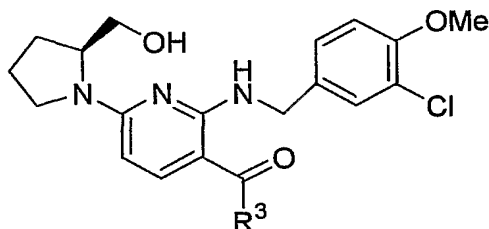
(3) 上記(2)で得られた化合物 200 mg のエタノール 10 ml 混合物を 0℃下塩化水素ガスで飽和し、14時間還流する。混合物を塩化水素で再び飽和し、4時間還流する。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルー飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶媒で希釈し、有機層をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25 g、溶媒；ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=20：1、ついでシリカゲル 25 g、溶媒；クロロホルム：ヘキサン=1：1)で精製して、無色結晶の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸エチルエステル 84 mg を得る。融点：108～112.5℃、MS (m/z)：355 (M+H)⁺

(4) 上記(2)で得られた化合物 150 mg、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 132 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 93 mg、2-アミノメチルピリミジン 75 mg およびジメチルホルムアミド 3 ml の混合物を室温で16時間攪拌する。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(3回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25 g、溶媒；クロロホルム：メタノール=50：1)で精製して淡黄色アモルファス状物の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロ-3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)ピリジン 179 mg を得る。MS (m/z)：418 (M+H)⁺

(5) 上記(4)で得た化合物 159 mg、プロリノール 192 mg および 1-メチルー2-ピロリジノン 3 ml の混合物を 200℃で2時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと水を混合物に加え、有機層を分離し、水(5回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(2シート、溶媒；クロロホルム：メタノール=10：1、ついで2シート、溶媒；酢酸エチル)で精製し、無色アモルファス状物の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-(2-ヒドロキシメチルー1-ピロリジニル)-3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)ピリジン 119 mg を得る。MS (m/z)：483 (M+H)⁺

実施例 308～309

対応する出発物質を実施例 307 と同様に処理して、下記第 12 表記載の化合物を得る。



第 12 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
308		アモルファス状物 MS (m/z) : 504 (M+H) ⁺
309		アモルファス状物 MS (m/z) : 489 (M+H) ⁺

5

実施例 310

(1) 3-ケトグルタル酸ジメチルエステル 15.0 g とトリエチルアミン 9.6 g のアセトニトリル 300 ml 溶液に、4-アセチルアミノベンゼンスルホンアジド 20.7 g を 0℃ で少量ずつ加える。反応混合液を室温で 30 分間攪拌する。沈殿物をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮する。残渣をヘキサノージエチルエーテル (1 : 1) 混合溶媒で希釈し、不溶物をろ過して除く。ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 225 g、溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 3 : 1) で精製して淡黄色油状物の 2-ジアゾ-3-ケトグルタル酸ジメチルエステル 16.03 g を得る。

10

15

(2) 上記 (1) で得られた化合物 17.08 g、トリフェニルホスフィン 22.4 g およびジエチルエーテル 170 ml の混合物を室温で 15 時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、淡黄色固体状の残渣を酢酸 170 ml と水 17 ml の混合溶媒で希釈し、混合物を 9.5 時間還流する。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムとメタノール (1 : 1) の混合溶媒を用いてシリカゲル 50 g と混合し、カラム

クロマトグラフィー(シリカゲル400 g、溶媒；クロロホルム：メタノール＝50：1→5：1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーションして、淡黄色結晶の4, 6-ジヒドロキシピリダジンカルボン酸メチルエステル8.065 gを得る。融点：216～218℃(分解)

- 5 (3) 上記(2)で得られた化合物8.06 gおよびホスホリルクロリド80 mlの混合物を100℃で4時間攪拌する。過剰のホスホリルクロリドを留去し、残渣を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水(2回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル200 g、溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)で精製して、無色結晶の3-メトキシカルボニル-4, 6-ジクロロピリダジン7.44 gを得る。融点：57～59.5℃
- 10

- (4) 上記(3)で得た化合物150 g、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン1.37 g、トリエチルアミン1.1 g、およびトルエン30 mlの混合物を室温で6時間攪拌する。さらに3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン250 mgを追加し、混合物を室温でさらに17時間攪拌する。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色固体2.34 gを得る。融点：159～161℃。
- 15

- 該固体状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、溶媒；クロロホルム)で精製して、3-メトキシカルボニル-6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン1.89 gを得る。融点：162～163℃、MS (m/z)：342 (M+H)⁺
- 20

- (5) 上記(4)で得られた化合物800 mg、プロリノール273 mg、トリエチルアミン496 mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン10 mlの混合物を50℃で4時間、ついで80℃で8時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50 g、溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール＝5：1)で精製して無色粉末状の3-メトキシカルボニル-6
- 25

—(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)—4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジンを得る。MS (m/z) : 407 (M+H)⁺

(6) 上記(4)で得られた化合物500mgと10%水酸化ナトリウム水溶液5mlおよびジメチルスルホキシド10mlの混合物を室温で4時間攪拌する。

5 混合物を濃塩酸で0℃で酸性(pH~5)とする。水を加え、沈殿物をろ取し、水洗し、真空乾燥して、6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン-3-カルボン酸487mgを得る。融点: 155~157℃(分解)、MS (m/z) : 326 (M-H)⁻

10 (7) 上記(6)で得た化合物100mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩88mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール62mg、2-アミノメチルピリミジン50mgおよびジメチルホルムアミド3mlの混合物を室温で4日間攪拌する。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水(4回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ過して除き、ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで

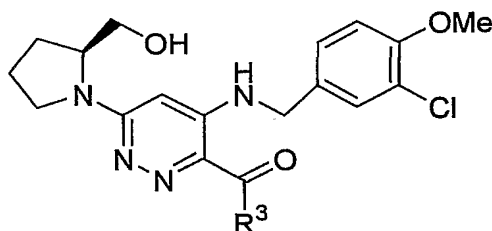
15 トリチュレーションして無色固体状物の3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン105mgを得る。融点: 165~180℃(分解)、MS (m/z) : 418 (M+H)⁺

20 (8) 上記(7)で得られた化合物94mg、プロリノール113mgおよび1-メチル-2-ピロリジノン3mlの混合物を120℃で6時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を水(5回)および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムをろ去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(3シート、溶媒; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製し、ジエチルエーテルでトリチュレーションして無色結晶

25 の3-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリダジン51mgを得る。融点: 168~170.5℃、MS (m/z) : 484 (M+H)⁺

実施例 3 1 1 ~ 3 1 2

対応する出発物質を実施例 3 1 0 と同様に処理して、下記第 1 3 表記載の化合物を得る。



第 1 3 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
3 1 1		M. p. : 205-207°C MS (m/z) : 490 (M+H) ⁺
3 1 2		アモルファス状物 MS (m/z) : 505 (M+H) ⁺

5 実施例 3 1 3

(1) 3-メチルチオ-5-ヒドロキシ-6-エトキシカルボニル-1,2,4-トリアジン (Chem. Ber., 2179-2184, 97 (1964) を参照) 546 mg とチオニルクロリド 10 ml の混合物を 60~70°C で 5 時間攪拌する。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン塩酸塩 634 mg とジメチルホルムアミド 20 ml を加え、さらにトリエチルアミン 770 mg のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液を加える。混合物を室温で 3 時間攪拌後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。集めた酢酸エチル層を水と食塩水で洗浄して、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製して淡黄色固体状の 3-メチルチオ-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-エトキシカルボニル-1,2,4-トリアジン 769 mg を得る。融点: 101~105°C、MS (m/z): 369 (M+H)⁺

(2) m-クロロ過安息香酸 (70-75%) 900 mg のクロロホルム 10 ml 溶液を、上記 (1) で得られた化合物 1.261 g のクロロホルム 20 ml 溶液

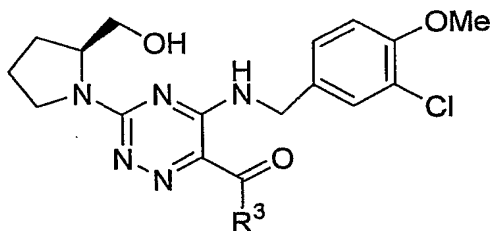
に5℃で滴下する。3時間後、L-プロリノール380mgとトリエチルアミン400mgのクロロホルム10ml溶液を混合物に加える。混合物を室温下5時間攪拌する。クロロホルム層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水の順で洗浄し、減圧乾燥する。得られた残渣をシリカゲル(中性)カラムクロマトグラフィ(溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して、白色粉末状の3-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-エトキシカルボニル-1,2,4-トリアジン719mgを得る。MS (m/z): 422 (M+H)⁺

(3) 水酸化ナトリウム250mgの水4ml溶液を上記(2)で得られた化合物700mgのジメチルスルホキシド20ml溶液に10℃で加える。ついで、混合物を室温で3時間攪拌する。水50mlと10%クエン酸水溶液を加えてpH6-7に中和し、ついで酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、蒸留して、粗製の淡褐色アモルファス状物の3-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-カルボキシ-1,2,4-トリアジン416mgを得る。MS (m/z): 392 (M+H)⁺

(4) 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩81mgを上記(3)で得られた化合物150mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール57mgおよび2-アミノメチルピリミジン65mgのジメチルホルムアミド中混合物に100℃で加える。混合物を室温で20時間攪拌する。混合物を水(炭酸水素ナトリウム水溶液中)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を集め、水(4回)と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1→20:1)で精製し、主分画を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で結晶化して3-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-(2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル)-1,2,4-トリアジン85mgを得る。融点: 170~173℃、MS (m/z): 485 (M+H)⁺

実施例 314～315

対応する出発物質を実施例 313と同様に処理して、下記第 14 表記載の化合物を得る。



第 14 表

実施例番号	R ³	物理恒数等
314	 HN-CH ₂ -C ₆ H ₁₀ -OH	粉末 MS (m/z) : 491 (M+H) ⁺
315	 H-N-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ O	粉末 MS (m/z) : 506 (M+H) ⁺

実施例 3 1 6

(1) 3, 5-ジブロモピリジン 2. 37 g を塩化メチレン 25 ml に溶解し、室温攪拌下 m-クロロ過安息香酸 2. 96 g を加えた後、室温にて 5 時間攪拌し、さらに、m-クロロ過安息香酸 246 mg を加え攪拌する。15 時間後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1）にて精製し、無色結晶として 3, 5-ジブロモピリジン N-オキシド 2. 26 g を得る。融点：140-142℃。

(2) 上記 (1) で得られた 3, 5-ジブロモピリジン N-オキシド 2. 26 g、トリメチルシリルシアニド 1. 06 g およびジメチルカルバミン酸クロリド 1. 15 g の塩化メチレン 25 ml 溶液を 1 日間加熱還流し、トリメチルシリルシアニド 443 mg およびジメチルカルバミン酸クロリド 480 mg を加え、さらに 20 時間加熱還流する。反応混合物を冷却し、飽和重曹水を加え塩化メチレンにて抽出する。抽出層を合わせ、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製して、2-シアノ-3, 5-ジブロモピリジン 1. 38 g を得る。融点：109-112℃。

(3) 上記 (2) で得られる 2-シアノ-3, 5-ジブロモピリジン 3. 27 g を酢酸 14 ml、硫酸 14 ml および水 14 ml の混合物に加えた後、140℃にて 4 時間加熱還流する。反応混合物を冷却し、水を加え析出した結晶をろ取り、水で洗浄する。析出物をエーテルに溶解し、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、エーテル-ヘキサンの混合溶媒より結晶化し、2. 38 g の 3, 5-ジブロモピリジン-2-カルボン酸を得る。融点：170-171℃。

(4) 上記 (3) で得られる 3, 5-ジブロモピリジン-2-カルボン酸 561 mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 1. 71 g、臭化銅 315 mg および炭酸カリウム 912 mg を N-メチルピロリドン 6 ml に懸濁し、120℃にて 17 時間加熱攪拌する。反応混合液に 1 N 塩酸および酢酸エチルを加え、析出した沈殿物をろ取り、アンモニア水および水で洗浄する。また、ろ液の酢酸エチル層も水、アンモニア水にて洗浄する。先に得た沈殿物と酢酸エチル層をあわせ、溶媒を減圧留去する。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（溶媒：クロロホルム－メタノール＝50／1～20／1）にて精製し、淡黄色粉末として5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）ピリジン－2－カルボン酸300mgを得る。

5 (5) 上記(4)で得られた5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）ピリジン－2－カルボン酸102mg、ジエチルシアノホスホネート67mg、トリエチルアミン83mgおよび2－アミノメチルピリミジン90mgをN，N－ジメチルホルムアミド3mlに懸濁し室温にて7時間攪拌する。反応混合液にジエチルシアノホスホネート67mgを加え、室温にて4時間攪拌する。さらに、ジエチルシアノホスホネート67mgと2－アミノメチルピリミジン90mgを加え室温にて15時間攪拌する。反応混合液に重曹水を加え、
10 酢酸エチルにて抽出し、有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）にて精製する。エーテルから結晶化し、淡黄色結晶として、5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）－2－（2－ピリミジルメチルアミノカルボニル）ピリジン55
15 mgを得る。融点：179－183℃（分解）。

(6) 上記(5)で得られた5－ブロモ－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）－2－（2－ピリミジルメチルアミノカルボニル）ピリジン20mg、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム（0価）22mg、2，2’－ビスジフェニルホスフィノー1，1’－ビナフチル4mg、炭酸セシウム
20 43mg、L－プロリノール88mgをジグライム2mlに懸濁し120℃にて5時間加熱攪拌する。反応混合液を冷却した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出する。有機層をあわせ洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製する。淡褐色粉末として(S)－3－（3－クロロ－4－メトキシベンジルアミノ）－5－（2－ヒドロキシメチル－1－ピロリジニル）－2－（2－ピリミジルメチルアミノカルボニル）ピリジン5.2mgを得る。MS（m/z）：483（M+H）⁺。
25

上記実施例 3 1 6 (5) および (6) と同様にして 5-ブロモ-3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-2-カルボン酸から、3-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-(2-モルホリニルエチルアミノカルボニル)ピリジンを
5 得る。MS (m/z) : 505 ($M+H$)⁺。

実施例 3 1 8

(1) ジイソプロピルアミン 2.54 g、*n*-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 15.7 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml の混合物をドライアイス-アセトン浴上で 30 分間攪拌する。2, 4, 6-トリクロロピリミジン 2.00 g のテトラヒドロフラン 8 ml 溶液を 30 分間かけて加え、さらに 1 時間攪拌する。反応混合物をドライアイスに注ぎ、さらに室温で 1 時間攪拌する。

反応混合物を 10% 塩酸 20 ml で酸性とし、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。得られた残渣をクロロホルムで共沸し、得られた半固体をヘキサンでトリチュレーションしてわずかに褐色の結晶性粉末の、5-カルボキシ-2, 4, 6-トリクロロピリミジン 1.51 g を得る。融点: 150~153°C

(2) 上記 (1) で得られた 5-カルボキシ-2, 4, 6-トリクロロピリミジン 100 mg およびトリエチルアミン 89 mg のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、ベンジルチオールの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 0.44 ml を室温で加え、1 時間攪拌する。反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮して淡黄色油状の、4-ベンジルチオ-5-カルボキシ-2, 6-ジクロロピリミジンを得る。

(3) 上記 (2) で得られた 4-ベンジルチオ-5-カルボキシ-2, 6-ジクロロピリミジン全量、炭酸水素ナトリウム 55 mg、沃化メチル 0.2 ml、ジメチルホルムアミド 3 ml およびテトラヒドロフラン 1 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で分離して、無色油状の、4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-2, 6-ジクロロピリミジンおよび 4, 6-ジベンジルチオ-5-メトシカルボニル-2-クロロピリミジンの混合物 123 mg を得る。

(4) 上記 (3) で得られた 4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-2, 6-ジクロロピリミジンおよび 4, 6-ジベンジルチオ-5-メトシカルボニル-2-クロロピリミジンの混合物 97 mg、4-ヒドロキシピペリジン 29 mg

g、トリエチルアミン29mgおよびトルエン2.5mlの混合物を室温で4時間攪拌する。さらに4-ヒドロキシピペリジン3mgおよびトリエチルアミン3mgを加えて30分間攪拌し、反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色カaramel状の、4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-クロロピリミジン120mgを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-クロロピリミジン120mg、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン70mg、トリエチルアミン57mgおよびN, N-ジメチルアセトアミド3mlの混合物を110℃で3時間攪拌する。反応混合物をクエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色泡状物の、4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン105mgを得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm⁻¹: 3050-3600, 1695, 1533, 1503, 1433

APCI-MS (m/z): 481 (M+H)⁺

(6) 上記(5)で得られた4-ベンジルチオ-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン93mgの2.5mlクロロホルム溶液に、m-クロロ過安息香酸44mgのクロロホルム4ml溶液を、氷浴上で10分間かけて滴下し、1.5時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに黄色の泡状物の、4-ベンジルスルフィニル-5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン83mgを得る。

(7) 上記(6)で得られた4-ベンジルスルフィニル-5-メトシカルボ
 ニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジン83mg、
 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン86mg、トリエチルアミン51mg
 5 およびN, N-ジメチルアセトアミド3mlの混合物を110℃で1時間攪拌す
 る。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。

有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー(溶媒; 酢酸エチル→酢酸エチル: メタノール=15:1→10:1)で
 分離し、さらにメタノール-酢酸エチル-イソプロピルエーテル混液で結晶化し
 10 て、無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-
 5-メトシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-
 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)
 ピリミジン43mgを得る。融点: 192~194℃

IR (Nujol) cm^{-1} : 3380, 1664, 1572, 1533, 1443

15 AP CI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例319

(1) 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン1.51gおよびトリエチル
 アミン2.46gの混合物のN, N-ジメチルホルムアミド6ml溶液を 実施例
 20 318(1)で得られた5-カルボキシー-2, 4, 6-トリクロロピリミジン2.
 00gのN, N-ジメチルホルムアミド12ml溶液に氷冷下25分間かけて滴
 下し、さらに室温で90分間攪拌する。

反応混合物を、氷を加えた10%クエン酸水溶液にて希釈した後、酢酸エチルに
 て抽出する。抽出層を合わせ、水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリ
 25 ウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、淡褐色結晶性粉末として4-(3-クロロ-
 4-メトキシベンジルアミノ)-2, 6-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸
 2.92gを得る。融点: 144~151℃

(2) (1)で得られたカルボン酸体2.92gおよび炭酸水素ナトリウム0.
 744g混合物のN, N-ジメチルホルムアミド11ml溶液に ヨウ化メチル

1.00 mlを加え、室温にて16時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出し、抽出層を合わせた後水および飽和食塩水にて洗浄する。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム＝2：1にて流出後、ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル＝20：10：1）で分離し、白色結晶性粉末として4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン2.31gを得る。融点：119～121℃

IR (Nujol) cm^{-1} : 3320, 1689, 1591, 1573, 1507, 1460

APCI-MS (m/z): 376 ($M+H$)⁺

(3) 上記(2)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン150mg、ベンジルチオール1.0Mジメチルホルムアミド溶液0.40ml、トリエチルアミン40mgおよびジメチルホルムアミド2.5mlの混合物を室温で2.5日攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル＝30：30：4）で分離し、イソプロピルエーテルで結晶化して、無色結晶性粉末の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-クロロ-2-ベンジルチオピリミジン125mgを得る。融点：89～90℃

(4) 上記(3)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-クロロ-2-ベンジルチオピリミジン108mg、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン57mg、

トリエチルアミン 47 mg および N, N-ジメチルアセトアミド 2.5 ml の混合物を 60°C で 1 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶媒；クロロホルム：メタノール＝200：1）で分離して、無色の泡状物の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルチオピリミジン 129 mg を得る。

IR (Nujol) cm^{-1} : 3335, 1665, 1567, 1518, 1503, 1456

APCI-MS (m/z): 551 ($M+H$)⁺

(5) 上記 (4) で得られた 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルチオピリミジン 104 mg のクロロホルム 2 ml 溶液に、m-クロロ過安息香酸 43 mg のクロロホルム 3 ml 溶液を、氷浴上で 20 分間かけて滴下し、1 時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに黄色のカaramel 状の 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルスルフィニルピリミジンを得る。

(6) 上記 (5) で得られた 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル）-2-ベンジルスルフィニルピリミジン全量、4-ヒドロキシピペリジン 57 mg、トリエチルアミン 57 mg および N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml の混合物を 60°C で 1.5 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテル混液で結晶化して、無色結晶性粉末の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトシカルボニル-6-（5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-

a] ピラジン-7-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン 75 mg を得る。融点: 191~194°C

IR (Nujol) cm^{-1} : 3342, 3167, 1648, 1567, 1529, 1462, 1441

5 AP CI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例 320

(1) ジイソプロピルアミン 11.93 g のテトラヒドロフラン 350 ml 溶液に、*n*-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 73.7 ml を、ドライアイス-アセトン浴上で 20 分間かけて滴下し、30 分間攪拌する。ついで、4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジン 10.00 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液をドライアイス-アセトン浴上で 1 時間かけて滴下し、1 時間攪拌する。反応混合物をドライアイスに注ぎ、さらに室温で 1.5 時間攪拌する。

15 反応混合物を 10% 塩酸で酸性とし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。得られた固体をヘキサンでトリチュレーションしてわずかに褐色の結晶性粉末の、4,6-ジクロロ-5-カルボキシー-2-メチルチオピリミジン 10.42 g を得る。融点: 151~158°C (分解)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1707, 1547, 1377

20 ES I-MS (m/z): 237 ($M-H$)⁻

(2) 上記 (1) で得られた 4,6-ジクロロ-5-カルボキシー-2-メチルチオピリミジン 500 mg およびトリエチルアミン 0.58 ml のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 359 mg のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を、室温で 15 分間かけて滴下し、4 時間攪拌する。反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに褐色粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシー-6-クロロ-2-メチルチオピリミジンを得る。

(3) 上記 (2) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ

ノ) -5-カルボキシ-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン全量、炭酸水素ナトリウム193mg、ヨウ化メチル0.20mlおよびジメチルホルムアミド4mlの混合物を室温で3時間攪拌する。さらに、ヨウ化メチル0.13mlを加え、室温で12時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、
 5 酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム：酢酸エチル＝20：10：1）で分離して、無色結晶性粉末の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン441mgを得る。融点：105～108℃

10 (4) 上記(3)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン100mg、4-ヒドロキシピペリジン78mg、トリエチルアミン0.11mlおよびN,N-ジメチルアセトアミド3mlの混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、
 15 乾燥後、真空濃縮して、無色カラメル状の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルチオピリミジン132mgを得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm⁻¹: 3345, 1663, 1569, 1519

APCI-MS (m/z): 453 (M+H)⁺

20 (5) 上記(4)で得た4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルチオピリミジン121mgのクロロホルム3ml溶液に、m-クロロ過安息香酸54mgのクロロホルム4ml溶液を、氷浴上で15分間かけて滴下し、1時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エ
 25 チルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色のカラメル状の4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(6) 上記(5)で得られた4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ

ノ) -5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)
-2-メチルスルフィニルピリミジン全量、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミ
ダゾ [1, 2-a] ピラジン 73 mg、トリエチルアミン 0.083 ml および
N, N-ジメチルアセトアミド 4 ml の混合物を 110°C で 4 時間攪拌する。冷
却後、反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで洗浄する。有
機層を 10% クエン酸水溶液で抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムで塩基性とし、
酢酸エチルで抽出する。この酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; クロロホルム: メタノール =
100:1 → 50:1) で分離し、さらに酢酸エチル-メタノール-イソプロピ
ルエーテル混液で結晶化して、無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メ
トキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペ
リジン-1-イル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a]
ピラジン-7-イル) ピリミジン 20 mg を得る。融点: 179~180°C
IR (Nujol) cm^{-1} : 3380, 3181, 1664, 1572, 1533,
1463
APCI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例 321

(1) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシー
6-クロロ-2-メチルチオピリミジン 500 mg およびチオニルクロリド 2 ml
の混合物を 10 分間加熱還流する。反応後、チオニルクロリド等を留去
し、さらに塩化メチレンで共沸して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル
アミノ)-5-クロロホルミル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジンを得る。

(2) 上記 (1) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミ
ノ)-5-クロロホルミル-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン全量、塩化
メチレン 15 ml および 2-ベンジルオキシエタノール 224 mg の混合物を 3
0 分間加熱還流する。冷却後、反応混合物を水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液で中性とする。酢酸エチルで洗浄する。塩化メチレン層を酢酸エチルで
希釈し、洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で分離して、無色油状物の、４－（３－クロロ－４－メトキシベンジルアミノ）－５－（２－ベンジルオキシエトキシカルボニル）－６－クロロ－２－メチルチオピリミジン 655 mg を得る。

IR (Neat) cm^{-1} : 3340, 1731, 1674, 1567, 1555, 1503

APCI-MS (m/z): 508 ($M+H$)⁺

(3) 上記(2)で得られた４－（３－クロロ－４－メトキシベンジルアミノ）－５－（２－ベンジルオキシエトキシカルボニル）－６－クロロ－２－メチルチオピリミジン 636 mg、４－ヒドロキシピペリジン 190 mg、トリエチルアミン 0.26 ml およびジメチルホルムアミド 4 ml の混合物を室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を 10% クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮して、無色カラメル状の、４－（３－クロロ－４－メトキシベンジルアミノ）－５－（２－ベンジルオキシエトキシカルボニル）－６－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－２－メチルチオピリミジン 713 mg を得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm^{-1} : 3351, 1661, 1568, 1519

APCI-MS (m/z): 573 ($M+H$)⁺

(4) 上記(3)で得られた４－（３－クロロ－４－メトキシベンジルアミノ）－５－（２－ベンジルオキシエトキシカルボニル）－６－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－２－メチルチオピリミジン 100 mg の塩化メチレン 3 ml 溶液に、 m -クロロ過安息香酸 79 mg の塩化メチレン 2 ml 溶液を室温で加え、30 分間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、４－（３－クロロ－４－メトキシベンジルアミノ）－５－（２－ベンジルオキシエトキシカルボニル）－６－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－２－メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた４－（３－クロロ－４－メトキシベンジルアミノ）－５－（２－ベンジルオキシエトキシカルボニル）－６－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－２－メチルスルフィニルピリミジン全量、L-プロリ

ノール 53 mg、トリエチルアミン 53 mg およびジメチルホルムアミド 4 ml の混合物を室温で 1.5 時間、さらに 65℃で 3.5 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。この酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：酢酸エチル＝1：2）で分離し、無色のカラメル状の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-（2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル）ピリミジン 96 mg を得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm⁻¹: 3345, 1650, 1573, 1528, 1501, 1454

APCI-MS (m/z): 626 (M+H)⁺

（6）上記（5）で得られた 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-（2-ベンジルオキシエトキシカルボニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-（2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル）ピリミジン 60 mg、28%ナトリウムメトキシド/メタノール 185 mg およびテトラヒドロフラン 2.5 ml の混合物を 60℃で 2.5 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を 10%クエン酸水溶液で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中性とした後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル）で分離し、無色のカラメル状の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-メトキシカルボニル-6-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-2-（2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル）ピリミジン 36 mg を得る。

IR (Nujol) cm⁻¹: 3332, 1654, 1575, 1527, 1501, 1459

APCI-MS (m/z): 506 (M+H)⁺

実施例 322

（1）5-カルボキシー-2, 4, 6-トリクロロピリミジン 10.0 g のジメチルホルムアミド 45 ml 溶液に、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 4.

82 g およびトリエチルアミン6.98 ml のジメチルホルムアミド40 ml の懸濁液を、氷浴上で20分間かけて加え、1時間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、淡褐色固体の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシー-2,6-ジクロロピリミジン17.59 gを得る。融点: 150~151°C

(2) 上記(1)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシー-2,6-ジクロロピリミジン17.55 g、炭酸水素ナトリウム4.07 g、沃化メチル5.48 ml およびジメチルホルムアミド50 ml の混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、淡黄色の固体を得、さらに塩化メチレン-イソプロピルエーテル-ヘキサン混液に懸濁し、ろ過する。得られた沈殿物をイソプロピルエーテル-ヘキサン混液で洗浄して、無色結晶性粉末の4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン8.64 gを得る。融点: 118~119°C

(3) 上記(2)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-2,6-ジクロロピリミジン1.01 g のジメチルホルムアミド10 ml 溶液に、4-ヒドロキシピペリジン338 mg およびトリエチルアミン411 mg を室温で加え、15分間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、わずかに黄色の油状物を得る。この油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=8:1→5:1)で分離し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で分離して、無色結晶の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン540 mg (融点: 138~139°C) および無色の泡状物の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-クロロピリミジン617 mg

gを得る。

(4) 上記(3)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン56mgのN,N-ジメチルアセトアミド0.5ml溶液に、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン31mgのN,N-ジメチルアセトアミド0.5ml溶液およびトリエチルアミン27μlを室温に加え、80~90℃で5時間攪拌する。反応混合物をクエン酸水溶液で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性として酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、淡黄色の粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン66mgを得る。融点: 191~194℃

IR (Nujol) cm^{-1} : 3342, 3167, 1648, 1567, 1529, 1462, 1441

APCI-MS (m/z): 528 ($M+H$)⁺

実施例323

(1) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-2, 6-ジクロロピリミジンとN-メチルピペラジンとを実施例322(3)と同様に処理して、淡黄色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジンを得る。

IR (Nujol) cm^{-1} : 3314, 1659, 1585, 1539, 1241

APCI-MS (m/z): 440 ($M+H$)⁺

(2) 上記(1)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジンと5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジンとを実施例463(4)と同様に処理して、4-(3-クロロ-4-メト

キシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジーン - 7 - イル) - 2 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イル) ピリミジンを得る。常法により塩酸塩とする。

塩酸塩：

5 I R (Nujol) cm^{-1} : 3 3 8 6, 1 6 6 8, 1 6 2 3, 1 4 6 1, 1 3 7 7
A P C I - M S (m/z) : 5 2 7 ($M+H$)⁺

実施例 3 2 4

6, 7 - ジヒドロ - 5 - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン 7 7 m g の N, N - ジ
10 メチルアセトアミド 2 m l 溶液に、実施例 3 2 2 (3) で得られた 4 - (3 - ク
ロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - (4 - ヒ
ドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - クロロピリミジン 1 0 5 m g およびトリ
エチルアミン 7 5 m g を加え、室温で 1 時間、8 0 ~ 9 0 °C で 3 時間、さらに 1
0 0 ~ 1 1 0 °C で 2 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出
15 する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、暗褐色の油状物を得る。
これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 ; クロロホルム : 酢酸エチル
= 1 : 1 → 酢酸エチル) で分離して、わずかに褐色固体の、4 - (3 - クロロ -
4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - (4 - ヒドロキ
シピペリジン - 1 - イル) - 2 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 - ピロロ [3, 4 -
20 b] ピリジン - 6 - イル) - ピリミジン 7 6 m g を得る。融点 : 1 6 5 ~ 1 7
2 °C (分解)

実施例 3 2 5

4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル
25 - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - クロロピリミジンと 2 -
(ヒドロキシメチル) ピリジンとを実施例 3 2 4 と同様に処理して、泡状物の、
4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メトキシカルボニル -
6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - ピリジルメトキシ)
ピリミジンを得る。

IR (Neat+CHCl₃) cm⁻¹: 3344, 1663, 1582, 1537, 1501, 1440, 1410, 1345, 1260

APCI-MS (m/z): 514 (M+H)⁺

5 実施例326

(1) 4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール9.50gの酢酸60ml溶液に、臭素3.54mlを、水浴上で10分間かけて滴下し、室温で15分間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、真空濃縮する。得られた残渣をメタノール120mlに溶解し、炭酸カリウム25gを加えて、室温で5時間攪拌する。反応混合物を水および酢酸エチルで希釈し、濃硫酸で酸性とする。有機層を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、真空濃縮する。残渣をクロロホルムで結晶化して、わずかに褐色の結晶性粉末の、2-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール9.37gを得る。融点: 83~85℃

15 さらに、母液を真空濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=10:1→5:1)で分離して、無色結晶性粉末の、2-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール2.72gを得る。融点: 85~86℃

(2) 上記(1)で得た2-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノール11.79gのN,N-ジメチルアセトアミド155ml溶液に、28%ナトリウムメトキシド/メタノール9.43gおよびメリフィールド樹脂(クロロメチル化されたスチレン-ジビニルベンゼン共重合体)15.28gを室温に加える。混合物を80℃で18時間攪拌する。冷却後、樹脂をろ取り、洗浄後、乾燥して、2-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノキシメチル樹脂21.50gを得る。

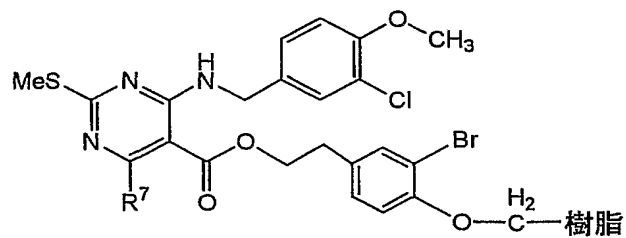
25 (3) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシー-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン10.50gおよびチオニルクロリド25mlの混合物を75℃で20分間攪拌する。反応後、チオニルクロリド等を留去し、さらに塩化メチレンで共沸して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジ

ルアミノ) - 5 - クロロホルミル - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジンを得る。

(4) 上記 (2) で得られた 2 - ブロモ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェノキシメチル樹脂 8.84 g およびフェニルジメチルアミン 6.23 ml の塩化メチレン 70 ml 溶液に、上記 (3) で得られた 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - クロロホルミル - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン全量の塩化メチレン 40 ml 溶液を、室温で加え、21 時間攪拌する。ろ過後、樹脂を洗浄し、乾燥して、4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - [2 - (4 - 樹脂メトキシ - 3 - ブロモフェニル) エトキシカルボニル] - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン 13.60 g を得る。

実施例 327 ~ 335

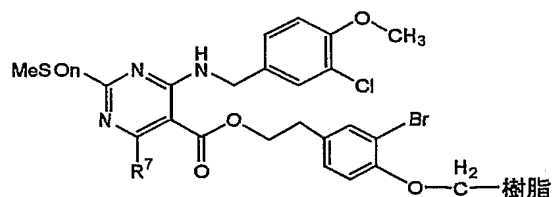
(1) 実施例 326 (4) で得られた 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - [2 - (4 - 樹脂メトキシ - 3 - ブロモフェニル) エトキシカルボニル] - 6 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジンと対応原料化合物とを、実施例 321 (3) と同様の操作、すなわち化合物が結合している樹脂をジメチルホルムアミドに懸濁し、3 当量のトリエチルアミンおよび 3 当量の R-H (下記第 16 表記載のアミン類) を加え室温にて 16 時間振盪する。樹脂をろ別し、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド (50%)、水、メタノール、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテルにてそれぞれ数回ずつ洗浄したのち、減圧乾燥して、下記第 16 表記載の化合物を得る。



第 16 表

実施例番号	R ⁷
327-1	
328-1	
329-1	
330-1	
331-1	
332-1	
333-1	
334-1	
335-1	

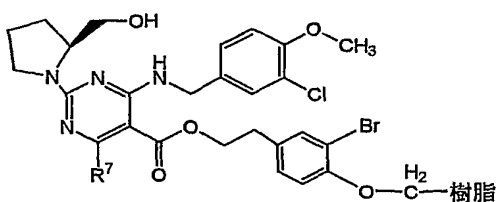
- 5 (2) 上記(1)で得られた各樹脂化合物を、実施例321(4)と同様に、すなわち反応する樹脂を塩化メチレンに懸濁し膨潤させた後、メタクロロ過安息香酸(1~2.5当量)の塩化メチレン溶液を加え、室温にて16時間振盪する。樹脂をろ別し、塩化メチレン、ジメチルアセトアミド、メタノール、イソプロピルエーテルにてそれぞれ数回洗浄した後、減圧乾燥し下記第17表記載の化合物を得る。



第 17 表

実施例番号	R ⁷	n
327-2		1
328-2		2
329-2		2
330-2		2
331-2		2
332-2		1
333-2		2
334-2		2
335-2		2

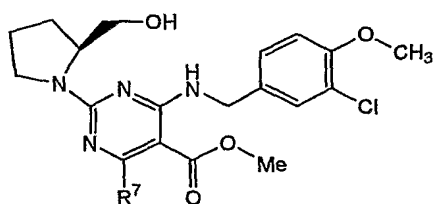
- 5 (3) 上記 (2) で得られた樹脂化合物を、実施例 321 (5) と同様に、すなわち反応する樹脂をジメチルアセトアミドに懸濁した後、4 当量のトリエチルアミンおよび 4 当量の L-プロリノールを加え 75℃にて 9 時間加熱攪拌する。室温まで冷却した後、樹脂をろ別しジメチルアセトアミドおよびメタノールにてそれぞれ数回洗浄し、下記第 18 表記載の化合物を得る。



第18表

実施例番号	R ⁷
327-3	
328-3	
329-3	
330-3	
331-3	
332-3	
333-3	
334-3	
335-3	

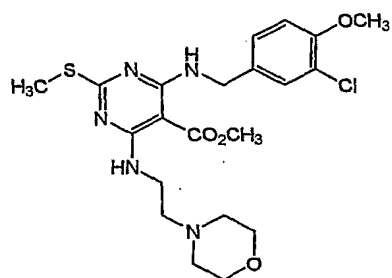
(4) 上記(3)で得られた化合物を、実施例321(6)と同様に、すなわち反応する樹脂をテトラヒドロフランに懸濁し、10当量のナトリウムメトキシド/メタノール溶液を加え、65℃にて2.5時間攪拌する。冷却後、各々の反応液に10%クエン酸水溶液を加え、重曹水にて中和後、酢酸エチルにて抽出する。有機層を各々飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥する。各々減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび分取薄層シリカゲル等を用いて精製して、下記第19表記載化合物、実施例332-4、実施例334-4、および実施例335-4の化合物を得る。



第 19 表

実施例番号	R ⁷	物理恒数等
3 2 7 - 4		APCI-MS (m/z) : 514 (M+H) ⁺
3 2 8 - 4		APCI-MS (m/z) : 528 (M+H) ⁺
3 2 9 - 4		APCI-MS (m/z) : 520 (M+H) ⁺
3 3 0 - 4		APCI-MS (m/z) : 492 (M+H) ⁺
3 3 1 - 4		APCI-MS (m/z) : 534 (M+H) ⁺
3 3 3 - 4	-NMe ₂	APCI-MS (m/z) : 450 (M+H) ⁺

実施例 3 3 2 - 4

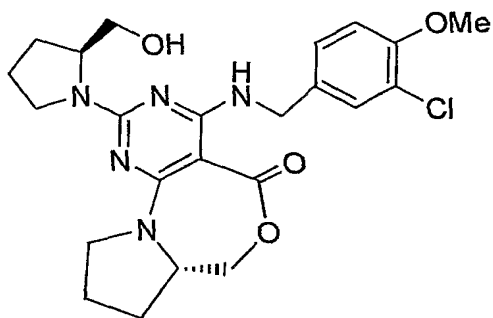


5

APCI-MS (m/z) : 482 (M+H)⁺

実施例 3 3 4 - 4

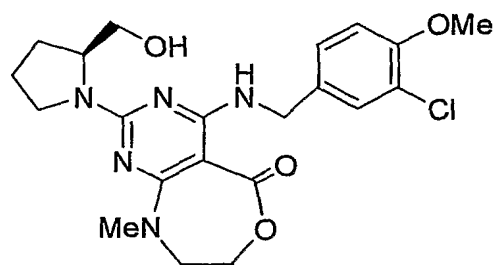
10



泡状物

APCI-MS (m/z) : 474 ($M+H$)⁺

5 実施例 335-4



泡状物

APCI-MS (m/z) : 448 ($M+H$)⁺

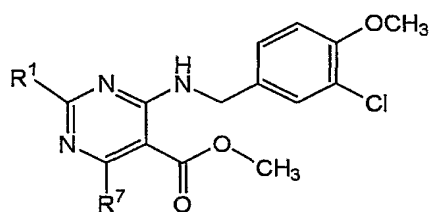
10

実施例 336～346

上記実施例 326 (4) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジンと対応原料化合物 (R^1H)

15

とを、上記実施例 327～335 (1)～(4)と同様に処理し、下記第 20 表記載の化合物、実施例 340 および実施例 341 の化合物を得る。

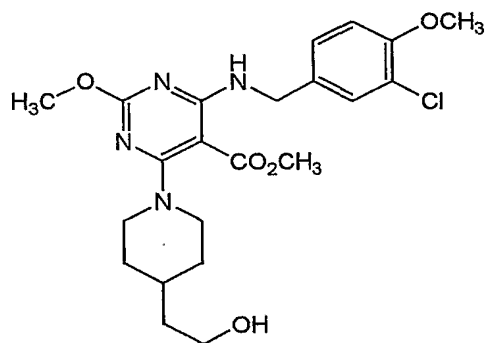


第20表

実施例番号	R ⁷	R ¹	物理恒数等
336			融点：184-186℃
337			APCI-MS (m/z) : 542 (M+H) ⁺
338			APCI-MS (m/z) : 514 (M+H) ⁺
339	-NMe ₂		APCI-MS (m/z) : 472 (M+H) ⁺

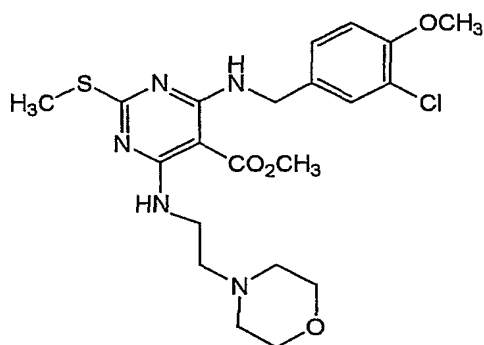
5

実施例340



融点：111-114℃

実施例341



APCI-MS (m/z) : 482 ($M+H$)⁺

実施例 342

- 5 (1) 実施例 326 (4) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン 1. 20 g のテトラヒドロフラン 8 ml 溶液に、28%ナトリウムメトキシド/メタノール 229 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を、室温でゆっくり加え、2時間攪拌する。ろ過後、
 10 樹脂をテトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミドで洗浄し、ろ液および洗浄液を 10%クエン酸水溶液で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性とした後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮して、無色のカaramel状の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン 293 mg を得
 15 る。融点：124~126℃

- (2) 上記 (1) で得られた 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン 271 mg、2.0M水酸化ナトリウム水溶液 3.53 ml、水 2 ml およびジメチルスルホキシド 6 ml の混合物を、65℃で14時間攪拌する。冷却後、反応混
 20 合物を 10%クエン酸水溶液で中性とし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄、乾燥後、真空濃縮し、得られた粉末をイソプロピルエーテルでトリチュレーションして無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン 210 mg を得る。融点：167~170℃

(3) 上記(2)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-カルボキシ-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン183mg、2-アミノメチルピリミジン70mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールハイドレート67mgおよびジメチルホルムアミド4mlの混合物に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩114mgを、氷浴上で加え、室温で14時間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル=20:1→10:1)で分離して、無色の結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン208mgを得る。融点:171~172℃

(4) 上記(3)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジンを実施例321(4)と同様に処理して、無色粉末の4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルスルフィニルピリミジンとL-プロリノールとを、実施例321(5)と同様に処理して、無色結晶性粉末の、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン88mgを得る。融点:153~154℃

実施例343

(1) 実施例320(1)で得られた5-カルボキシ-4,6-ジクロロ-2

ーメチルチオピリミジンと実施例326(1)で得られた2-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェノールとを、実施例326(3)および(4)と同様に処理して、5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンを得る。

5 (2) 上記(1)で得られた5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンと2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン254 mg (0.892 mmol/g)をジメチルホルムアミド1 mlに懸濁し、トリエチルアミン23 mgを加え、3,4-ジメトキシフェニルエチルアミン41 mgのジメチルホルムアミド1 ml溶液を加えた後
10 室温にて23時間振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフランおよびイソプロピルエーテルにて各々数回洗浄し、減圧乾燥して4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン279
15 mgを得る。

(3) 上記(2)で得られた4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-クロロ-2-メチルチオピリミジン237 mgをジメチルホルムアミド2.5 mlに懸濁し、トリエチルアミン81 μ lおよび4-ヒドロキシピペリジン59 mgを加え、室温にて14時間振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタンにて各々数回洗浄した後、乾燥し、4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルチオピリミジンを得る。
20
25

(4) 上記(3)で得られた4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルチオピリミジンを、ジクロロメタン2.5 mlに懸濁し、膨潤させた後メタクロロ過安

息香酸 119 mgを加え、室温にて9時間振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジクロロメタン、ジメチルアセトアミド、メタノールにて各々数回洗浄した後乾燥して4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルスルフィニルピリミジンをジメチルアセトアミド2.5mlに懸濁し、トリエチルアミン108 μ lおよびL-プロリノール76 μ lを加え、75℃にて9時間加熱振盪する。反応した樹脂化合物をろ別し、ジメチルアセトアミドおよびテトラヒドロフランにて各々数回洗浄後、乾燥して4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジンを得る。

(6) 上記(5)で得られた4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジンを、テトラヒドロフラン2mlに懸濁し28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液370 mgを加えた後、55℃にて2.5時間加熱振盪する。樹脂化合物をろ別しさらにテトラヒドロフランにて洗浄して得たる過液に10%クエン酸水溶液を加え、飽和重曹水で弱アルカリ性とした後塩化メチレンにて抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)にて分離精製し、無色泡状物として4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミノ)-5-メトキシカルボニル-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン

20 mgを得る。

APCI-MS (m/z) : 516 ($M+H$)⁺

実施例 344

5 (1) ジメチルN-シアノジチオイミノカルボナート3. 21 g、L-プロリノール2. 31 gおよびクロロホルム22 mlの混合物を、室温で1日攪拌する。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：3→酢酸エチル）で分離して、融点44～48℃の化合物1. 65 gを得る。

10 (2) 1-メルカプト酢酸エチルエステルの1. 06 mlおよびトリエチルアミン9 mlの混合物に、上記(1)で得た化合物1. 46 gを、室温に加え、1日攪拌する。反応後、トリエチルアミンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=1：4）で分離して、無色の粘性油状物の、4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-（2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル）チアゾール197 mgを得る。

15 IR (Neat) cm^{-1} : 3441, 3324, 1656, 1613, 1545, 1509

APCI-MS (m/z) : 272 ($M+H$)⁺

20 (3) 上記(2)で得られた4-アミノ-5-エトキシカルボニル-2-（2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル）チアゾール177 mg、3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド111 mg、酢酸78 mgおよび1, 2-ジクロロエタン8 mlの混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド415 mgを加え、室温で6時間攪拌する。さらに4-メトキシベンズアルデヒド111 mgおよびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド415 mgを加え、室温で3日間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を洗淨し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を逆層カラムクロマトグラフィーおよび分取薄層クロマトグラフィーで分離し、さらに、エーテルでトリチュレーションして結晶の、4-（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ）-5-エトキシカルボニル-2-（2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル）チアゾール171 m

gを得る。融点：103.5～104.5℃

実施例345

(1) カルボベンゾキシクロライド7.87gの塩化メチレン50ml溶液を、
5 激しく攪拌したL-プロリノール4.9gの塩化メチレン50ml溶液および炭
酸水素ナトリウム11.6gの水50ml溶液の混液に0℃で滴下し、さらに室
温で1時間攪拌する。反応混合物から有機層を分離し、洗浄し、乾燥後、真空濃
縮して、N-カルボベンゾキシ-L-プロリノール10.25gを得る。

(2) 上記(1)で得られたN-カルボベンゾキシ-L-プロリノール5.2
10 6g、ジイソプロピルアミン45mlおよびジメチルホルムアミド22mlの混
合物に、メトキシメチルクロリド4.1gを、0℃で滴下し、室温で約3日間攪
拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を10%塩酸
で中性とし、洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマト
15 グラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で分離して、N-カルボベ
ンゾキシ-2-メトキシメトキシメチルピロリジン3.944gを得る。

(3) 上記(2)で得られたN-カルボベンゾキシ-2-メトキシメトキシメ
チルピロリジン3.9gのメタノール80ml溶液に、パラジウム-炭素1gを、
アルゴン雰囲気下加える。混合物に水素ガスを吹き込み、室温で3時間攪拌する。
反応後、触媒をろ去し、ろ液を真空濃縮して、2-メトキシメトキシメチルピロ
20 リジン2.02gを得る。

(4) 上記(3)で得られた2-メトキシメトキシメチルピロリジン2g、シ
アノイソチオシアネートジメチルアセタール2.24gおよびクロロホルム20
mlの混合物を、室温で24時間攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で
25 分離して、N-シアノー-2-メトキシメトキシメチルピロリジンチオカルボイミ
ド酸メチルエステル2.746gを得る。

(5) 1-メルカプト酢酸1gとトリフルオロ酢酸5mlの混合物に、トリフ
ェニルメタノール2.8gを加え、室温で1時間攪拌する。反応後、トリフルオ
ロ酢酸を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホ

ルム)で分離し、ヘキサンでトリチュレーションして、1-(トリフェニルメチルチオ)酢酸1.233gを得る。融点:155~158℃

5 (6) 上記(5)で得られた1-(トリフェニルメチルチオ)酢酸1.218g、2-アミノメチルピリミジン517mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
10 ハイドレート540mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩768mgおよびジメチルホルムアミド15mlの混合物を、室温で終夜撹拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣をエーテルでトリチュレーションして、N-(2-ピリミジルメチル)-1-(トリフェニルメチルチオ)酢酸アミド1.416gを得る。融点:171~173℃

15 (7) 上記(6)で得られたN-(2-ピリミジルメチル)-1-(トリフェニルメチルチオ)酢酸アミド990mg、トリフルオロ酢酸5mlおよび塩化メチレン5mlの混合物に、トリエチルシラン1.35gを、0℃で滴下し、5分間撹拌する。反応混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=80:1→25:1)で分離して、N-(2-ピリミジルメチル)-1-メルカプト酢酸アミド451mgを得る。

20 (8) 上記(4)で得られた化合物515mg、上記(7)で得られたN-(2-ピリミジルメチル)-1-メルカプト酢酸アミド427mgおよびトリエチルアミン6mlの混合物を室温で20時間撹拌する。反応混合物をさらに60~70℃で5時間撹拌する。反応混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=80:1)で分離して、4-アミノ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール457mgを得る。

25 (9) 上記(8)で得られた4-アミノ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール345mg、3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド401mg、酢酸141mgおよび1,2-ジクロロエタン14mlの混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド798mgを加え、室温で終夜撹拌する。反応混合

物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、真空濃縮する。残渣を逆層カラムクロマトグラフィーで分離して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール 334 mg を得る。

(10) 上記(9)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-メトキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール 334 mg およびメタノール 4 ml の混合物に、濃塩酸 2 ml を加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出する。有機層を乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール=50:1)で分離して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)アミド]-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)チアゾール 213 mg を得る。

I R (Neat) cm^{-1} : 3316, 2929, 2871, 1603, 1563, 1543, 1503

F A B - M S (m/z): 489 ($M+H$)⁺

実施例 346

(1) 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(N-メチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-メチルスルフィニルピリミジンと5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジンとを、実施例468~476(3)と同様に処理して、4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]-6-(N-メチル-2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)ピリミジンを得る。

(2) 上記(1)で得られた4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-[2-(4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェニル)エトキシカルボニル]

ル] - 6 - (N-メチル-2-ヒドロキシエチルアミノ) - 2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) ピリミジンを、実施例 327~335 (4) と同様に処理して、4 - (3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ) - 2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) - 9-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-ピリミド [4, 5-e] [1, 4] オキサゼピン-5-オンを得る。

APCI-MS (m/z) : 470 (M+H)⁺

実施例 347

(1) 実施例 326 (2) で得られた 2-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル) フェノキシメチル樹脂 (1.27 mmol/g) 30.00g を無水塩化メチレン 250 ml に懸濁し、トリエチルアミン 13.28 g を加え、攪拌している中に、氷冷にてアルゴン雰囲気下塩化アクリロイル 6.19 ml を 15 分間かけて滴下して加える。反応混合物を室温にて 14 時間攪拌した後、反応した樹脂化合物をろ別し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフランおよびイソプロピルエーテルにて各々数回洗浄し、減圧乾燥し、2-ブロモ-4-(2-アクリロイルオキシエチル) フェノキシメチル樹脂 35.78g を得る。

(2) (1) で得られた 2-ブロモ-4-(2-アクリロイルオキシエチル) フェノキシメチル樹脂 35.09g を、テトラヒドロフラン 200 ml、ジメチルスルホキシド 80 ml およびエタノール 40 ml の混液に懸濁し、トリエチルアミン 10.37 ml および 4-メトキシ-3-クロロベンジルアミン塩酸塩 15.49g を加え、60℃にて 22 時間攪拌する。反応した樹脂化合物をろ別後、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、含水ジメチルホルムアミド、メタノールおよびイソプロピルエーテルにて各々数回洗浄し、減圧乾燥して、2-ブロモ-4-(2-(3-(4-メトキシ-3-クロロベンジルアミノ) プロピオニルオキシ) エチル) フェノキシメチル樹脂 38.93g を得る。

(3) 実施例 320 (1) で得られた 4, 6-ジクロロ-5-カルボキシ-2-メチルチオピリミジン 5.00g、N, N-ジメチルアセトアミド 50 ml、

テトラヒドロフラン20mlおよび水素化ナトリウム(60%) 1.673gの混合物を、氷浴上で20分間攪拌する。メタノール5mlを氷浴上で30分間かけて滴下し、15分間攪拌する。反応混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。得られた固体を氷冷したヘキサンでトリチュレーションして、わずかに褐色の結晶性粉末の、
5 4-クロロ-5-カルボキシ-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン4.61gを得る。融点: 179~181°C

(4) 上記(3)で得られた4-クロロ-5-カルボキシ-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン2.00gおよびチオニルクロリド5mlの混合物を、
10 40°Cで15分間攪拌する。チオニルクロリド等を留去し、塩化メチレンで共沸して、4-クロロ-5-クロロホルミル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジンを得る。

(5) 上記(4)で得られた4-クロロ-5-クロロホルミル-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン全量および塩化メチレン10mlの混合物に、2-
15 アミノメチルピリミジン930mg、トリエチルアミン2.38mlおよび塩化メチレン10mlの混合物を、氷浴上で5分間かけて滴下し、20分間攪拌する。さらにこの混合物を室温で40分間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、水層を塩化メチレンで抽出する。有機層を洗浄、乾燥後、真空濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=1:1)で
20 分離し、さらに塩化メチレン-酢酸エチル-イソプロピルエーテル混液で再結晶して、無色結晶性粉末の4-クロロ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン1.56gを得る。融点: 176~177°C

(6) 上記(2)で得られた2-ブromo-4-(2-(3-(4-メトキシ-3-
25 1-クロロベンジルアミノ)プロピオニルオキシエチル)フェノキシメチル樹脂400mgをN,N-ジメチルアセトアミド3.5mlに懸濁し、トリエチルアミン107μlおよび上記(5)で得られた4-クロロ-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-メチルチオピリミジン249mgを加えた後、70°Cにて17時間攪拌する。反応した樹脂化合物をろ取り、N,N-ジ

メチルホルムアミド、含水N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフランおよび塩化メチレンにて各々数回洗浄後、減圧乾燥し、4- [N- (4-メトキシ-3-クロロベンジル) -N-[2- (4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェネチルオキシカルボニル) エチル]アミノ]-5- [N- (2-ピリミジルメチル) カルバモイル] -6-メトキシ-2-メチルチオピリミジンを得る。

(7) 上記(6) で得られた樹脂化合物を塩化メチレン2. 5mlに懸濁し、m-クロロ過安息香酸104mgの塩化メチレン1ml溶液を加え、室温にて16時間攪拌する。反応した樹脂化合物をろ取し、含水N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、塩化メチレンおよびN, N-ジメチルアセトアミドにて各々数回洗浄し、4- [N- (4-メトキシ-3-クロロベンジル) -N-[2- (4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェネチルオキシカルボニル) エチル]アミノ]-5- [N- (2-ピリミジルメチル) カルバモイル] -6-メトキシ-2-メチルスルフィニルピリミジンを得る。

(8) 上記(7) で得られた樹脂化合物をN, N-ジメチルアセトアミド2. 5mlに懸濁し、トリエチルアミン160 μ lおよびL-プロリノール116mgを加えた後75 $^{\circ}$ Cにて14時間加熱攪拌する。反応した樹脂化合物をろ取し、N, N-ジメチルホルムアミド、含水N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフランおよびtert-ブタノール-テトラヒドロフラン(1:9) 混液にて各々数回洗浄し、4- [N- (4-メトキシ-3-クロロベンジル) -N-[2- (4-樹脂メトキシ-3-ブロモフェネチルオキシカルボニル) エチル]アミノ]-5- [N- (2-ピリミジルメチル) カルバモイル] -6-メトキシ-2- (2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル) ピリミジンを得る。

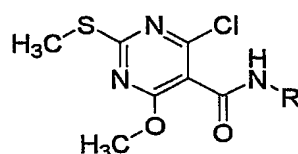
(9) 上記(8) で得られた樹脂化合物をtert-ブタノール-テトラヒドロフラン(1:9) 混液に懸濁し、氷冷下tert-ブトキシカリウム214mgを加え、20分間攪拌する。10%クエン酸水溶液2mlを加え、樹脂をろ別しテトラヒドロフランにて洗浄し得たる液に、飽和重層水を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルにて抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィ(展開溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル: メタノール=20:20:1) によ

り分離精製し、エタノール-イソプロピルエーテルより結晶化し無色結晶性粉末として4-(4-メトキシ-3-クロロベンジルアミノ)-5-[N-(2-ピリミジルメチル)カルバモイル]-6-メトキシ-2-(2-ヒドロキメチル-1-ピロリジニル)ピリミジン28mgを得る。融点：153-154℃

5

実施例348～354

(1) 実施例347(3)および(4)と同様にして、以下の化合物を得る。

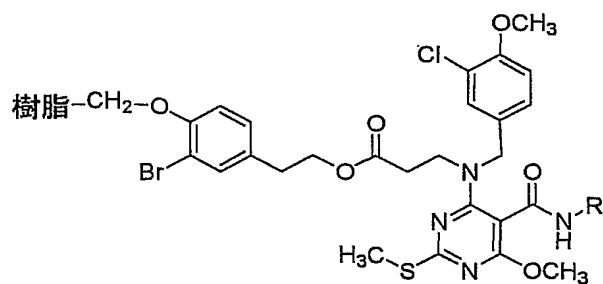


第21表

	R	融点
348-1		120 - 122℃
349-1		133 - 134℃
350-1		195 - 197℃
351-1		155 - 156℃
352-1		155 - 158℃
353-1		193 - 195℃
354-1		109 - 112℃

10

(2) 実施例347(6)と同様にして、上記(1)得た夫々の化合物から以下の化合物を得る。

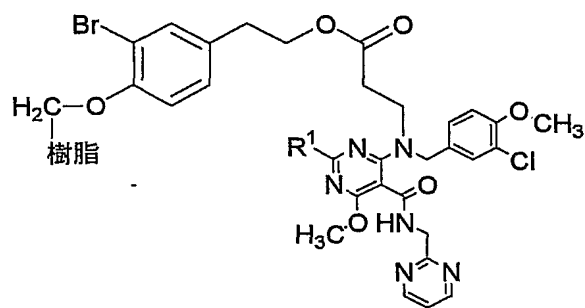


第 2 2 表

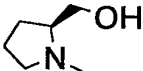
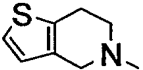
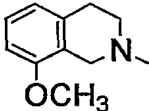
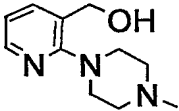
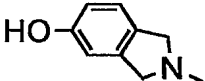
	R
3 4 8 - 2	
3 4 9 - 2	
3 5 0 - 2	
3 5 1 - 2	
3 5 2 - 2	
3 5 3 - 2	
3 5 4 - 2	

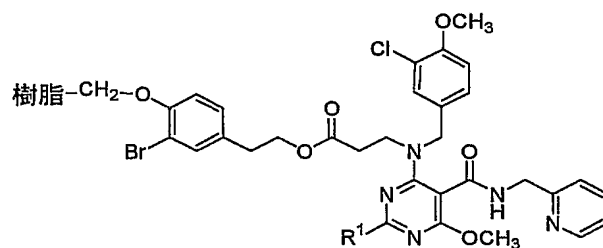
実施例 3 5 5 ~ 3 9 4

- 5 実施例 3 4 7 (6) ~ (8) と同様にして実施例 3 4 7 (5) および上記 (2) で得られた化合物を原料として下記第 2 3 ~ 3 0 表記載の化合物を得る。

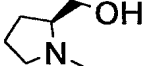
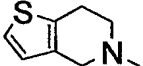
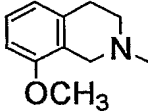
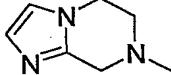
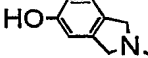


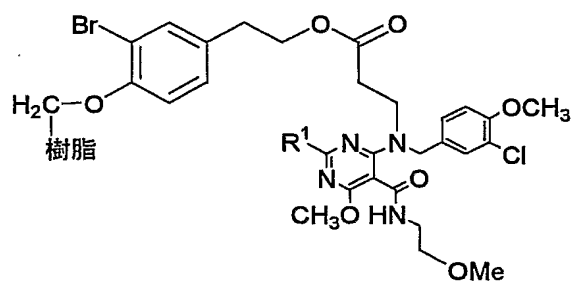
第 23 表

実施例番号	R ¹
3 5 5	
3 5 6	
3 5 7	
3 5 8	
3 5 9	



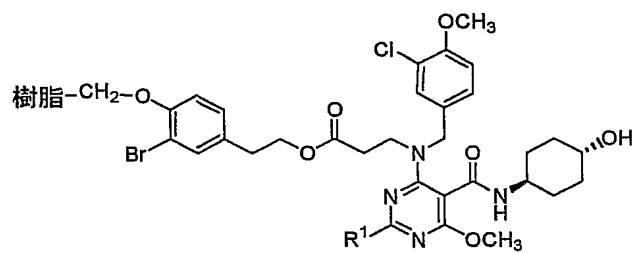
第 24 表

実施例番号	R ¹
360	
361	
362	
363	
364	



第 2 5 表

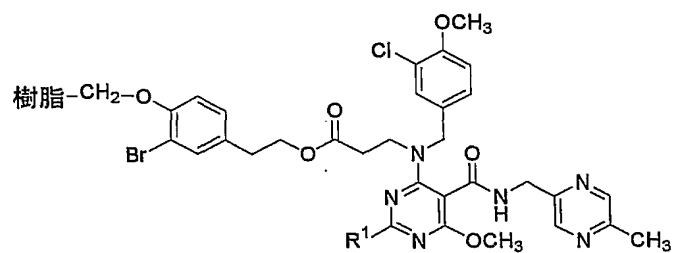
実施例番号	R ¹
3 6 5	
3 6 6	
3 6 7	
3 6 8	
3 6 9	



第 2 6 表

実施例番号	R ¹
3 7 0	
3 7 1	
3 7 2	
3 7 3	
3 7 4	

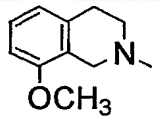
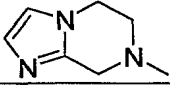
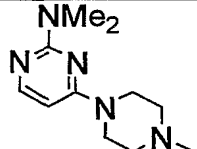
5

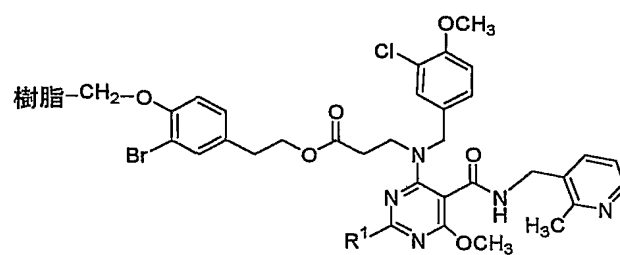


第 2 7 表

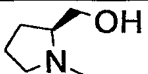
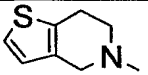
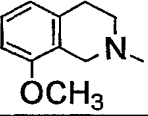
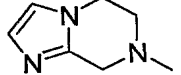

実施例番号	R ¹
3 7 5	
3 7 6	

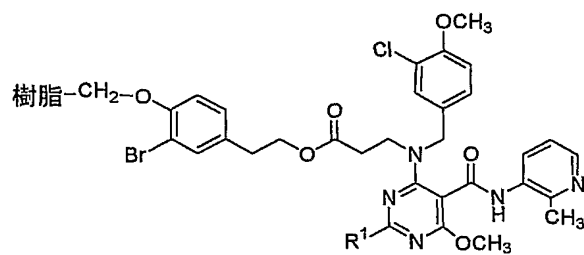
163

377	
378	
379	

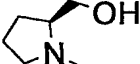
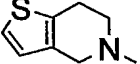
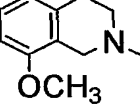
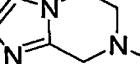
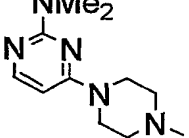


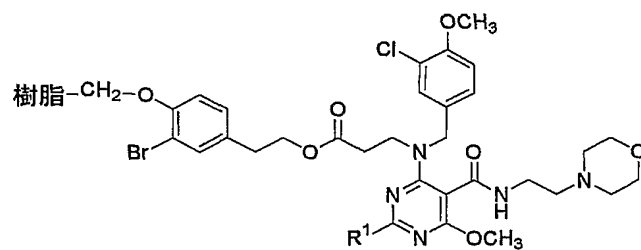
第28表

実施例番号	R ¹
380	
381	
382	
383	
384	

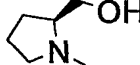
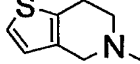
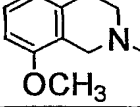
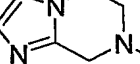



第 2 9 表

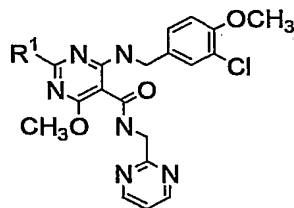
実施例番号	R ¹
3 8 5	
3 8 6	
3 8 7	
3 8 8	
3 8 9	



第 3 0 表

実施例番号	R ¹
3 9 0	
3 9 1	
3 9 2	
3 9 3	
3 9 4	

実施例 347 (9) と同様にして実施例 347 (5) および上記実施例 355
～ 394 で得た化合物から樹脂を除去して第 31～39 表記載の化合物を得る。



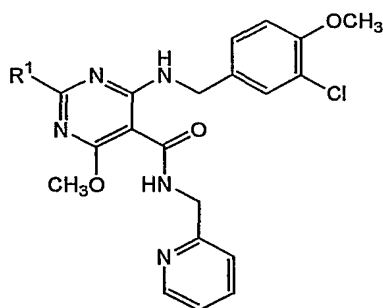
第 31 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
395		融点：153–154℃ APCI-MS (m/z)：514 (M+H) ⁺
396		融点：152–155℃ APCI-MS (m/z)：552 (M+H) ⁺
397		融点：169–172℃ APCI-MS (m/z)：576 (M+H) ⁺
398		泡状物 APCI-MS (m/z)：606 (M+H) ⁺

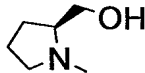
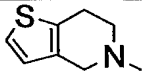
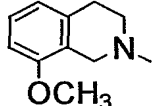
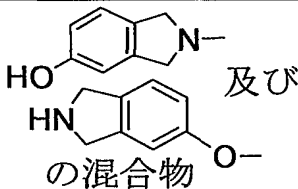
5

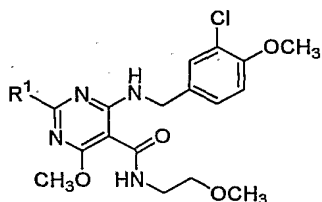
第 32 表

実施例番号	生成物	物理恒数等
399		融点：186–188℃ APCI-MS (m/z)：456 (M+H) ⁺

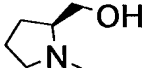
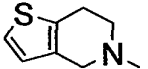
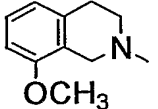
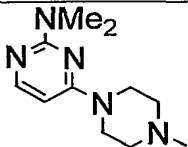


第 3 3 表

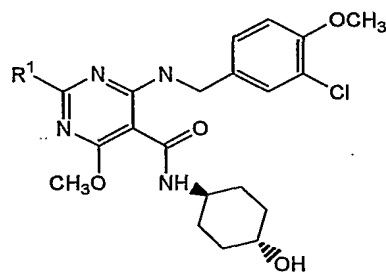
実施例番号	R ¹	物理恒数等
400		泡状物 APCI-MS (m/z): 513 (M+H) ⁺
401		融点: 153-155°C APCI-MS (m/z): 551 (M+H) ⁺
402		融点: 137-139°C APCI-MS (m/z): 575 (M+H) ⁺
403	 の混合物	融点: 198-201°C APCI-MS (m/z): 547 (M+H) ⁺



第34表

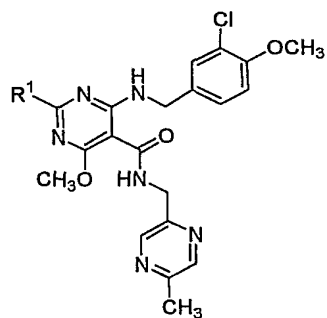
实施例番号	R ¹	物理恒数等
404		油状物 APCI-MS (m/z) : 480 (M+H) ⁺
405		油状物 APCI-MS (m/z) : 518 (M+H) ⁺
406		融点 : 93-96°C APCI-MS (m/z) : 542 (M+H) ⁺
407	HO—	融点 : 216-218°C APCI-MS (m/z) : 397 (M+H) ⁺
408		融点 : 71-73°C APCI-MS (m/z) : 586 (M+H) ⁺

167



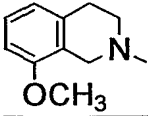

第35表

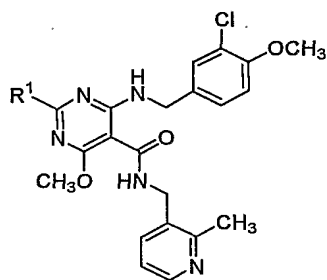
実施例番号	R ¹	物理恒数等
409		泡状物 APCI-MS (m/z): 520 (M+H) ⁺
410		油状物 APCI-MS (m/z): 558 (M+H) ⁺
411		泡状物 APCI-MS (m/z): 582 (M+H) ⁺
412	<i>n</i> BuO—	油状物 APCI-MS (m/z): 493 (M+H) ⁺
413		油状物 APCI-MS (m/z): 626 (M+H) ⁺
414	HO—	融点: 216-218°C APCI-MS (m/z): 437 (M+H) ⁺



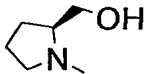
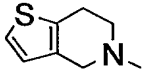
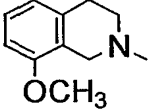

第36表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
415		泡状物 APCI-MS (m/z): 528 (M+H) ⁺
416		融点: 140-142°C APCI-MS (m/z): 566 (M+H) ⁺

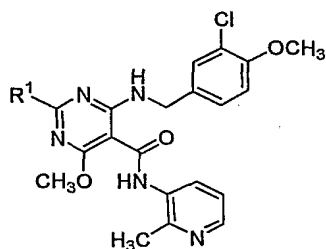
4 1 7		融点 : 163-165°C APCI-MS (m/z) : 590 (M+H) ⁺
4 1 8	<i>n</i> BuO—	融点 : . 98-101°C APCI-MS (m/z) : 501 (M+H) ⁺
4 1 9		融点 : . 193-194°C APCI-MS (m/z) : 634 (M+H) ⁺



第 3 7 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 2 0		泡状物 APCI-MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺
4 2 1		融点 : . 172-173°C APCI-MS (m/z) : 565 (M+H) ⁺
4 2 2		融点 : . 86-88°C APCI-MS (m/z) : 589 (M+H) ⁺
4 2 3	CH ₃ S—	融点 : . 160-162°C APCI-MS (m/z) : 474 (M+H) ⁺
4 2 4		融点 : . 182-184°C APCI-MS (m/z) : 633 (M+H) ⁺

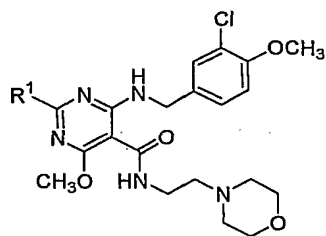
169



第 3 8 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 2 5		泡状物APCI-MS (m/z): 513 (M+H) ⁺
4 2 6		泡状物APCI-MS (m/z): 551 (M+H) ⁺
4 2 7		APCI-MS (m/z): 575 (M+H) ⁺ 融点: 187-192°C
4 2 8		泡状物APCI-MS (m/z): 535 (M+H) ⁺
4 2 9		泡状物APCI-MS (m/z): 619 (M+H) ⁺

5



第 3 9 表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
4 3 0		油状物 APCI-MS (m/z): 535 (M+H) ⁺
4 3 1		油状物 APCI-MS (m/z): 573 (M+H) ⁺
4 3 2		油状物 APCI-MS (m/z): 597 (M+H) ⁺

実施例 433～482

前記いずれかと同様にして、下記第 15 表記載の化合物を得る。

第 15 表(その 1)

実施例番号	構造式	物理恒数等
433		M. p. : 158-162°C
434		M. p. : 132-133°C
435		M. p. : 136-138°C
436		M. p. : 98-100°C
437		M. p. : 169-171°C

第15表(その2)

実施例番号	構造式	物理恒数等
438		泡状物 MS (m/z) : 589 (M+H) ⁺
439		M. p. : 208-209°C
440		泡状物 MS (m/z) : 561 (M+H) ⁺
441		泡状物 MS (m/z) : 561 (M+H) ⁺
442		M. p. : 146-148°C

第15表(その3)

実施例番号	構造式	物理恒数等
443		M. p. : 153-155°C
444		M. p. : 136.5-137.5°C
445		M. p. : 112.5-113°C
446		M. p. : 42-45°C
447		D. c. : 90-130°C
448		アモルファス状 MS (m/z) : 595 (M+H) ⁺

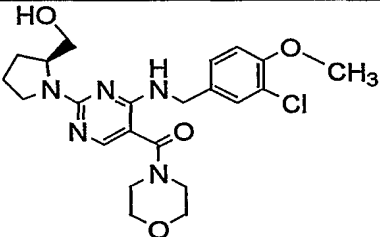
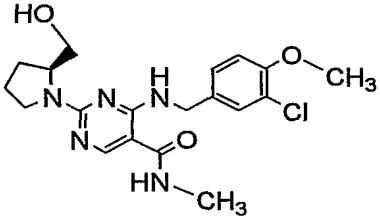
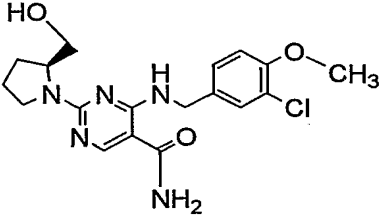
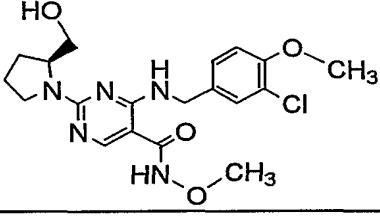
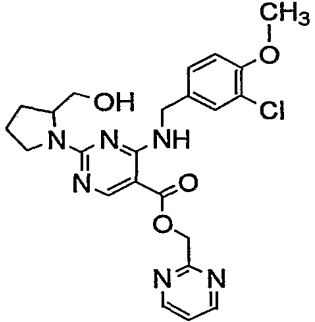
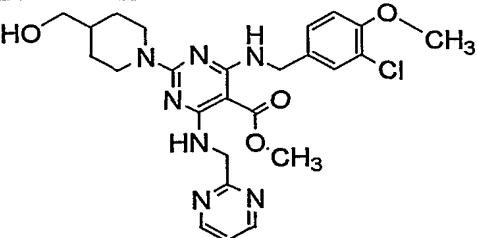
第15表(その4)

実施例番号	構造式	物理恒数等
449		M. p. :139-140°C
450		M. p. :142-145°C
451		M. p. :149-150°C
452		D. c. :86-90°C
453		粉末状 MS (m/z) : 506 (M+H) ⁺
454		油状物 MS (m/z) : 527 (M+H) ⁺

第15表(その5)

実施例番号	構造式	物理恒数等
455		粉末状 MS (m/z): 542 (M+H) ⁺
456		M. p. : 185-188°C
457		泡状物 MS (m/z): 437 (M+H) ⁺
458		粉末状 MS (m/z): 528 (M+H) ⁺
459		M. p. : 158-160°C
460		塩酸塩 粉末状 MS (m/z): 484 (M+H) ⁺

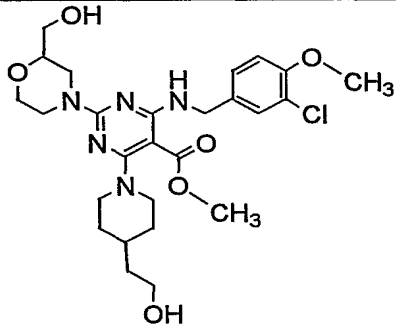
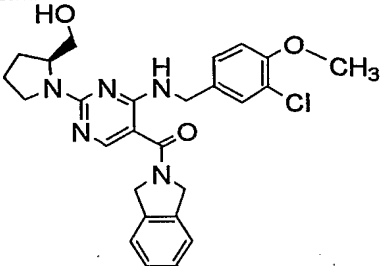
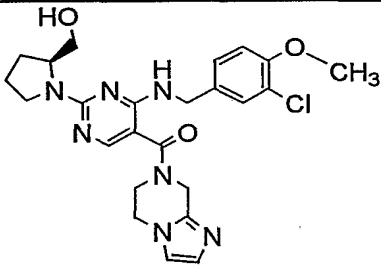
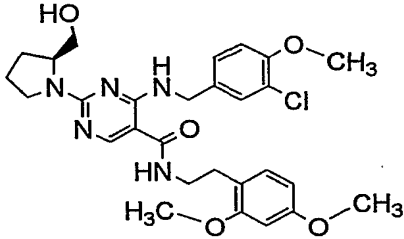
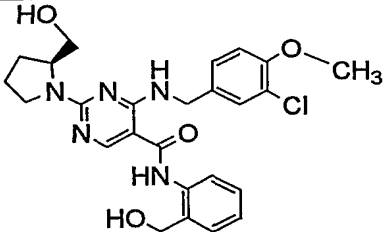
第15表(その6)

実施例番号	構造式	物理恒数等
461		粉末状 MS (m/z): 462 (M+H) ⁺
462		M. p. : 191-193°C
463		M. p. : 152.5-154.5°C
464		M. p. : 155-157°C
465		M. p. : 146-147°C
466		MS (m/z): 528 (M+H) ⁺ M. p. : 97°C

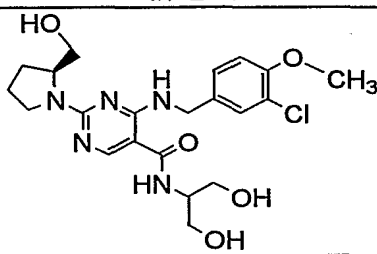
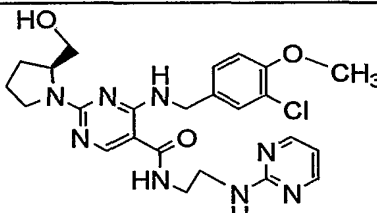
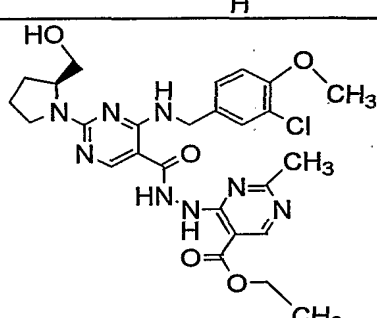
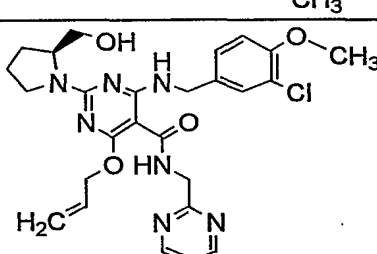
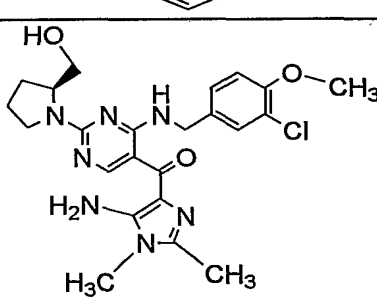
第15表(その7)

実施例番号	構造式	物理恒数等
467		泡状物 MS (m/z): 506 (M+H) ⁺
468		泡状物 MS (m/z): 548 (M+H) ⁺
469		M. p.: 214–215°C
470		泡状物 MS (m/z): 544 (M+H) ⁺
471		M. p.: 176–182°C
472		泡状物 MS (m/z): 508 (M+H) ⁺

第 15 表(その 8)

実施例番号	構造式	物理恒数等
473		泡状物 MS (m/z): 548 (M+H) ⁺
474		粉末状 MS (m/z): 494 (M+H) ⁺
475		粉末状 MS (m/z): 498 (M+H) ⁺
476		粉末状 MS (m/z): 556 (M+H) ⁺
477		粉末状 MS (m/z): 498 (M+H) ⁺

第15表(その9)

実施例番号	構造式	物理恒数等
478		M. p. : 184-185°C
479		M. p. : 146-148°C
480		M. p. : 208-209°C
481		M. p. : 123-126°C
482		粉末状 MS (m/z) : 486 (M+H) ⁺

参考例

(1) S L-オートクレープに2-シアノピリミジン80 gのエタノール400 ml 溶液を加え、次いで10% Pd-C 48 gのエタノール懸濁液と15% アンモニア/エタノール(アンモニア224 g、1.6リットル)を加える。水素圧 3気圧で3回置換したのち、水素圧7気圧で5時間反応後、活性炭40 g プレコ ート下にろ過し、エタノールで洗浄する。ろ液から溶媒を常圧留去後、残渣にエ タノールを加え、次いでマレイン酸97.2 gを少しずつ加える。マレイン酸を 投入後1時間攪拌し、さらに酢酸エチル800 mlを約20分間かけて滴下する。 30℃まで徐冷し、さらに氷冷下で30分間攪拌する。析出する結晶をろ取し、 エタノール-酢酸エチル(1:2)の混合溶液160 mlで洗浄して、2-アミノ メチルピリミジン・マレイン酸塩114.6 g(収率67%)を得る。

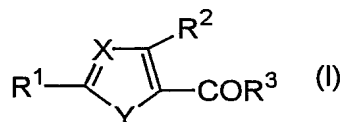
(2) 2リットル-4頸コルベンに2-アミノメチルピリミジン・マレイン酸塩 70 g とエタノール280 mlを加え懸濁する。予め調製した塩化水素-エタノ ール溶液69.6 gを10分間かけて滴下し、70℃で2時間攪拌する。反応終 了後、60℃で酢酸エチル560 mlを滴下し、次いで30℃まで徐冷する。さ らに、氷冷下30分間攪拌し、結晶をろ取、冷却したエタノール-酢酸エチル (1:2)の混合溶液140 mlで洗浄し、乾燥して、2-アミノメチルピリミジ ン・塩酸塩43.1 gを粉末状結晶として得る。融点: 207~210℃(分解)
産業上の利用の可能性

本発明の目的化合物(I)およびその薬理的に許容し得る塩は、優れた選択的P DE V阻害作用を有するので、c GMP系シグナル伝達の機能障害に起因する 各種疾患(例えば、慢性および急性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、 肺高血圧症、糖尿病性胃不全麻痺、心筋梗塞、女性性機能不全、前立腺肥大、喘 息、下痢、便秘、アラカシア等の予防・治療剤として有用な医薬化合物である。

また、本発明の目的化合物(I)およびその薬理的に許容し得る塩は副作用をほ とんど示さず、選択的に所期の効果を得ると共に、低毒性であり、医薬として高 い安全性を示すという優れた特性を有する。

請 求 の 範 囲

1. 一般式(I) :



5 (式中、Xは、式： $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ 、

Yは、式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}$

H-、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{N}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{C}- \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$ 、または
 $\begin{array}{c} -\text{N}=\text{C}- \\ | \\ \text{R}^7 \end{array}$ 、

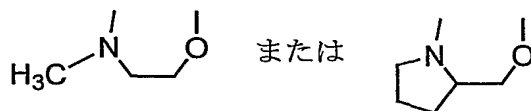
10 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式
 15 基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基、
 20

R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を表し、

また、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、但し、

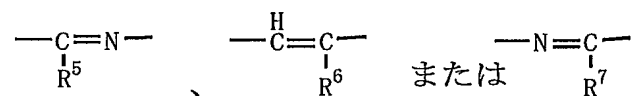
Xが、式： $=\text{N}-$ であり、Yが、式： $-\text{CH}=\text{N}-$ または $-\text{N}=\text{CH}-$ であり、
 R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換され
 たアミノ基であり、そして R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換
 されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ
 基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基、または
 置換されていてもよいシクロ低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基である場
 合は、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミ
 ノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、
 またはシアノ基を表す。)

で示される環状化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

2. Xは、式： $=\text{N}-$ であり、

Yが、式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、



であり、

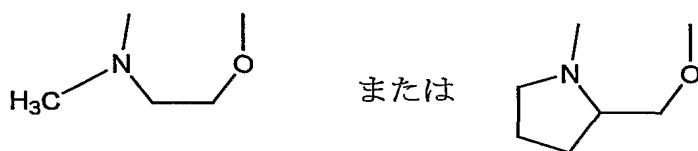
R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ
 基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素
 環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキル
 アミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含
 窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基
 で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置
 換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

- 5 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^4 、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



- 10 で表されるラクトン環を形成していてもよく、但し、

Xが、式： $=N-$ であり、

Yが、式： $-CH=N-$ または $N=CH-$ であり、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換されたアミノ基であり、

- 15 R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

- 20 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である、請求項1記載の化合物。

3. Xは、式： $=CH-$ または $=N-$ を表し、

Yは、式： $-NH-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ または $-O-$ を表し、

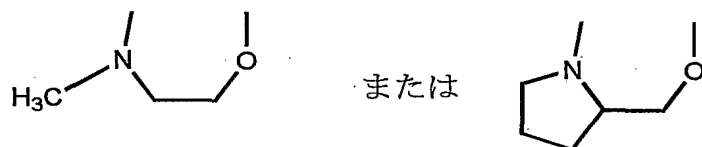
- 25 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキル

アミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

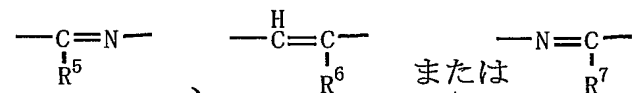
- 5 R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、
- 10 R^4 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^4 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項1記載の化合物。

- 15 4. Xは、式： $=N-$ であり、
- Yは、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

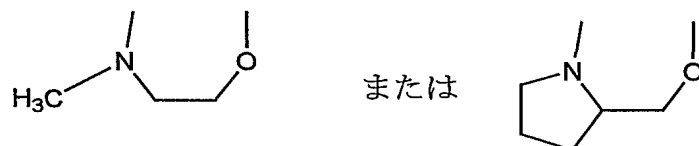
- 20 R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、
- R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含
- 25 窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置

換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項1記載の化合物。

5. Xは、式： $=N-$ であり、

Yは、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ であり、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、
但し、

R^2 が、置換されていてもよいアリール基で置換されたメチル基でモノ置換され

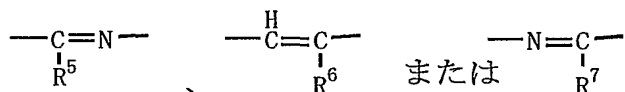
たアミノ基であり、

R^3 が、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基でモノ置換されたアミノ基または置換されていてもよいシクロアルキル基でモノ置換されたアミノ基である場合は、

R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基である、請求項1記載の化合物。

6. Xは、式： $=CH-$ を表し、

Yが、式： $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=N-$ 、



であり、

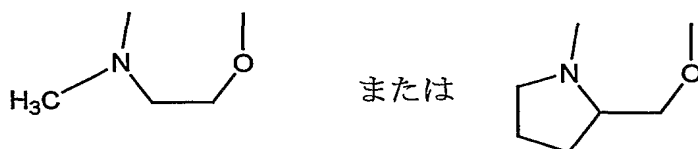
R^1 は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

R^2 は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基であり、

また、 R^5 、 R^6 、または R^7 は、 R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラク トン環を形成していてもよい、請求項 1 記載の化合物。

7. Xは、式： $=C-$ であり、

Yは、式： $-CH=CH-$ であり、

5 R¹は、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい含窒素複素環式基で置換されていてもよい水酸基、またはシアノ基であり、

10 R²は、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、含窒素芳香族複素環式基置換低級アルコキシ基、置換されていてもよい複素環式基で置換された低級アルキルアミノ基、または置換されていてもよいアリール基置換アミノ基であり、

15 R³は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、置換されていてもよい含窒素複素環式基置換水酸基、または置換されていてもよいアミノ基である、請求項 1 記載の化合物。

8. R¹が

20 (1) シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

25

(2) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキルアミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換され

ていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

(4) 水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、
5 オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

10 (5) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、または

(6) シアノ基、

R^2 が

(1) 低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、
ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、
15 ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

(2) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～
20 4個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

(3) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

(4) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

25 (5) インダニルアミノ基、

R^3 が

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいアリール基または1～2個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

(2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基および
ピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個
の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

5 (3) モルホリニル基およびジ低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一ま
たは異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

(4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキル
アミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、
ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低
級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アル
10 キル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキサニル基、低級アルコ
キシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アル
キルピペリジル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された低級
アルコキシ基、

(5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

15 (6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から
選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置
換水酸基、または

(7)

(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

20 (i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および/または
ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アル
キルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル
基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級ア
ルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級ア
25 ルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、
低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリ
ジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒ
ドロフラニル基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基
から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキ

ル基、

(i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

(v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、

5 (v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

(v i i) モルホリニル基、

(v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジ

10

ル基、
(i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基置換オキシ基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、および

15

(x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピリミジニルアミノ基、

から選ばれる同一または異なる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、
 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^7 が、

(1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

20

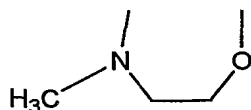
(2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(3) 低級アルコキシ基、

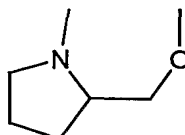
(4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

25

(5) R^3 と互いに結合し、式：



または



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項 1～7 のいずれかに記載の

化合物。

9. Xは、式： $=N-$ 、

Yは、式： $-S-$ 、

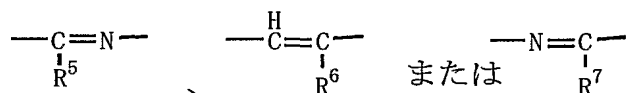
R^1 は、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

5 R^2 は、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

R^3 は、低級アルコキシ基、またはピリミジニル基置換低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、である請求項3記載の化合物。

10 10. Xは、式： $=N-$ であり、

Yは、式： $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、



であり、

15 R^1 は、(1) 低級アルキルアミノ基またはピリジル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、(3) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、または(4) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

20 R^2 は、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基であり、

25 R^3 は、(1) フェニル基で置換された低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または(2) (i) 低級アルコキシ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基および低級アルキルピラジニル基から選ばれる同一または異なる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(ii) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、または(iii) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級

アルキル基、で置換されていてもよいアミノ基であり、

R^5 、 R^6 または R^7 は、

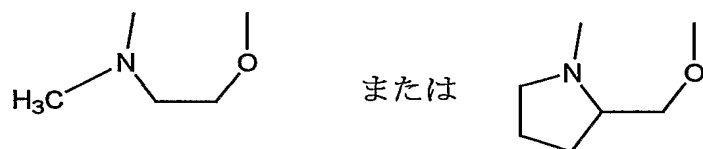
(1) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(2) 水酸基、低級アルキル基または水酸基置換低級アルキル基で置換されて
5 いてもよい含窒素複素環式基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) 含窒素複素環式基置換低級アルキル基、水酸基置換シクロ低級アルキル
基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、

(5) R^3 と互いに結合し、式：



で表されるラクトン環を形成していてもよい、請求項4記載の化合物。

1 1. Xは、式： $=N-$ 、

Yは、式： $-CH=N-$ または $-N=CH-$ 、

R^1 は

15 (1) シクロ低級アルキル基、水酸基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、水酸基置換低級アルキルフェニル基、フリル基、ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、水酸基置換低級アルキルピ
20 リジル基、低級アルキルピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

(2) 水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ピリジル基、低級アルキル
アミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子で置換され
25 ていてもよいフェニル基および水酸基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

(4) 水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルキル基、

オキソ基、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、ホルミル基、メシル基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルカノイル基およびカルバモイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(5) シアノ基、または

(6) ピリジル基で置換されていてもよい水酸基、

R²は

(1) 低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ホルミルアミノ基、水酸基、低級アルコキシピリジル基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、低級アルキレンジオキシ基、シアノ基、保護されていてもよい水酸基置換低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基および低級アルキルスルフィニル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルキルアミノ基、

(2) インドリル基、ピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、低級アルキルピリミジニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基またはジヒドロベンゾイミダゾリル基で置換された低級アルキルアミノ基、

(3) インダニルアミノ基、

(4) 低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基で置換された低級アルコキシ基、

(5) ピリジル基で置換された低級アルコキシ基、

R³は

(1) 低級アルコキシ基および低級アルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基または 1～2 個の低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいアリール基、

(2) 低級アルキル基、水酸基、アミノ基、クロロスルフィニルオキシ基およびピペリジルオキシスルフィニルオキシ基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよい含窒素複素環式基、

(3) モルホリニル基および低級アルコキシホスホリル基から選ばれる同一ま

たは異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

(4) ピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルキルアミノ基、ピラジニル基、フェニル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、ピリミジニル基置換オキシ基、ピリジル基置換オキシ基、ピリミジニル基置換低級アルコキシ基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、N-低級アルキル-N-ピリミジニルアミノ基、低級アルキルジオキサニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ピリジルカルボニルアミノ基、水酸基、および低級アルキルピペリジル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された低級アルコキシ基、

(5) 水酸基で置換されていてもよいシクロ低級アルコキシ基、

(6) ピリミジニル基、低級アルキル基およびシアノ基置換低級アルキル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジル基置換水酸基、または

(7)

(i) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

(i i) シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ基および/またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ピリジル基、低級アルキルピリジル基、低級アルコキシピリジル基、ピリミジニル基、低級アルコキシピリミジニル基、モルホリニル基、低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換低級アルキルモルホリニル基、シアノ低級アルキルモルホリニル基、水酸基置換ピペリジル基、オキソ基置換ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルキルスルホニルピペラジニル基、ピロリジニル基、低級アルキルピロリジニル基、低級アルキルピラジニル基、テトラヒドロフラニル基、低級アルコキシピリジルアミノ基およびピリミジニルアミノ基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、

(i i i) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、

(i v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

(v) 低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基、

(v i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

(v i i) モルホリニル基、

(v i i i) 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、水酸基置換低級アルカノイル基、ホルミル基、
5 低級アルコキシ低級アルカノイル基および低級アルキルアミノ低級アルカノイル基から選ばれる同一または異なる 1～4 個の基で置換されていてもよいピペリジ
ル基、および

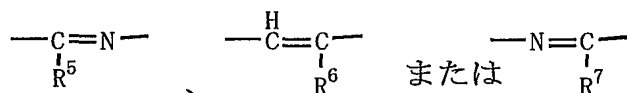
(i x) 保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基およびピリミジニル基
置換オキシ基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよ
10 いシクロ低級アルキル基、

(x) 低級アルキル基および低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよ
いピリミジニルアミノ基、

から選ばれる同一または異なる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、
である、請求項 5 記載の化合物。

15 12. Xは、式： =CH- を表し、

Yは、式： -CH=N- 、 -N=CH- 、 -N=N- 、



であり、

R¹は、水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

20 R²は、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる 1
～2 個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アル
キルアミノ基、

R³は、(1) 低級アルコキシ基、(2) ピリミジニル基またはモルホリニル基
で置換されていてもよい低級アルキル基、または(3) 水酸基で置換されていて
25 もよいシクロ低級アルキル基、で置換されていてもよいアミノ基である、請求項
6 記載の化合物。

13. Xは、式： =C- であり、

Yは、式： -CH=CH- であり、

R¹は、ピリジル基置換低級アルコキシ基または水酸基置換低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、

R²が、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、

R³は、(1) 低級アルコキシ基、または、(2) ピリミジニル基またはモルホリニル基で置換されていてもよい低級アルキル基である、請求項7記載の化合物。

14. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上のアリール基が単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上の含窒素複素環式基が単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

15. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上の単環、二環または三環式の6～14員アリール基（一部が飽和していてもよい）がフェニル基、ナフチル基、インデニル基、またはインダニル基である、請求項14項に記載の化合物。

16. R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶またはR⁷上の単環または二環式の5～14員の含窒素複素環式基が、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピラゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、ジヒドロイソインドリル基、テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-b] ピリジル基、ナフチリジル基、ピラゾ [3, 4-d] ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、オクタヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、チアゾロ [4, 5-d] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-d] ピリジル基、パーヒドロジアゼピニル基、パーヒドロピペラジノ [3, 4-c] ピペラジニル基、テトラヒドロイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジル基、ヘキサヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、オクタヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル基、イミダゾ [4, 5-b] ピリジル基、ホモピペラジニル基、パーヒドロピラジノ [1, 2-a] ピラジニル基、テトラヒドロ

ピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル基、テトラヒドロナフチリジル基、である請求項 14 記載の化合物。

- 5 17. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。
18. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の有効量を陰茎勃起不全の患者に投与する、陰茎勃起不全の治療方法。
19. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の有効量を肺高血圧症の患者に投与する、肺高血圧症の治療方法。
- 10 20. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の有効量を糖尿病性腎不全麻痺の患者に投与する、糖尿病性胃不全麻痺の治療方法。
21. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の、陰茎勃起不全の患者の治療への使用。
- 15 22. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の、肺高血圧症の患者の治療への使用。
23. 請求項 1-16 項のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩の、糖尿病性腎不全麻痺の患者の治療への使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/22991, A (ABBOTT LABORATORIES), 01 August, 1996 (01.08.96), Example 50B (Furthermore, "aminomethyl" of Methyl 2-aminomethyl-4-methoxy benzoate is considered to be written out of context, and should be replaced with "methyldamino" according to the context.) & JP11-501616, A	1, 7, 8
X	Van Aardt, Theunis G.; Van Rensburg, Hendrik; Ferreira, Daneel, Direct synthesis of pterocarpanes via aldol condensation of phenylacetates with benzaldehydes, Tetrahedron (1999), 55 (40), 11773-11786, compound No. 6	1, 7, 8 14, 15
X	US, 3560624, A (MERCK & CO.), 02 February, 1971 (02.02.71), Claims & US, 3758561, A	1, 7
X	JP, 50-95273, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 29 July, 1975 (29.07.75), page 2, lower right column, 4 th line from the bottom	1, 7, 8 14, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 April, 2001 (11.04.01)

Date of mailing of the international search report
24 April, 2001 (24.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	(Family: none)	
X	JP, 2000-26294, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 25 January, 2000 (25.01.00), page 41, compound XXXVII, XXXX; page 60, reference example (16b); page 61, reference example (17a); page 62, reference example (18a) (Family: none)	1, 7, 8 14, 15
X	Chan, Rebecca L.; Bruice, Thomas C., The chemistry of an electron-deficient 5-deazaflavin.8- Cyano-10- methyl -5- deazaisoalloxazine, J. Am. Chem. Soc. (1977), 99(20), 6721-30, compound IX	1, 7, 8
X	Kim, Dong Chan; Yoo, Kyung Ho; Kim, Dong Jin; Chung, Bong Young; Park, Sang Woo, Synthesis of new pyrrolidine C-nucleosides via Staudinger-aza-Wittig cyclization of .gamma.-azido ketone, Tetrahedron Lett. (1999), 40(26), 4825-4828, compound 2	1~5, 8 11, 14, 15
X	EP, 103218, A (HOECHST), 21 March, 1984 (21.03.84), Fig. 1; page 1, compound VI; page 17, Table 4 & JP 59-65090, A	1~5, 8 11, 14, 15
P, X	WO, 2000-76980, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 21 December, 2000 (21.12.00), Claims; page 37, compound in table 8Ex4 (Family: none)	1~5, 8 11, 14, 15, 17
X	Mertes, Mathias P.; Zielinski, James; Pillar, Conrad, Approaches to the synthesis of 1-deazauridine and 2'-deoxy-1-deazauridine, J. Med. Chem. (1967), 10(2), 320-5, compound 16	1, 2, 4, 8, 10, 14, 15
X	Hirai, Kentaro; Sugimoto, Hirohiko; Ishiba, Teruyuki, Heterocyclic cation systems. 14. Synthesis of thieno [3,2-e] [1,4] diazepine, thiazolo [4,5-e] [1,4] diazepine, and s-triazolo [3,4-c] thiazolo [4,5-e] [1,4] diazepine derivatives, J. Org. Chem. (1980), 45(2), 253-60, compound 14a-c	1, 2, 3, 8, 9, 14, 15
A	WO, 95-6648, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 09 March, 1995 (09.03.95), entire description & EP, 668280, A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18-23 relate to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-17
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compounds of the invention do not have any novel common basic skeleton in their chemical structures.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02034

Continuation of A.

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04 113, C07D487/04 144, C07D471/04
104, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00
111, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12, A61P3/10

Continuation of B.

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04 113, C07D487/04 144, C07D471/04
104, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00
111, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12, A61P3/10

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet (1)

A group of inventions of claims 1-16 and the invention of claim 17 relate to compounds of the general formula (I) or pharmaceutical compositions containing the same as the active ingredient. However, these compounds do not have any novel common basic skeleton in their chemical structures, so that one invention cannot be grasped from each of the above claims carrying the compounds.

Additionally, substantial disclosure of the description was made only on a small part of a wide range of compounds included among those described above.

Therefore, the above claims and the description fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search could not be carried out.

In this international search report, search was made in the sight of the disclosure of the description only for compounds of the general formula (I) wherein X is =N- and Y is -N=CH- or group (II), accompanied with the citation of prior literature on other compounds, which literature has been found during the searching process.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int cl ⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int cl ⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D405/14, C07D413/14, C07D498/04 105, C07D471/04 107, C07D471/04 118, C07D513/04, 343		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/22991, A (ABBOTT LABORATORIES) 1. 8月. 1996 (01. 08. 96) Example50B (なお、Methyl 2-aminomethyl-4-methoxy benzoateの「aminomethyl」は、その前後の反応からみて「methylamino」の誤記と認められる。) & JP11-501616, A	1, 7, 8
X	Van Aardt, Theunis G.; Van Rensburg, Hendrik; Ferreira, Daneel, Direct synthesis of pterocarpanes via aldol condensation of phenylacetates with benzaldehydes, Tetrahedron (1999), 55 (40), 11773-11786, 化合物 6	1, 7, 8 14, 15
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの、 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11. 04. 01	国際調査報告の発送日 24.04.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一	4 P 8615
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 3 5 6 0 6 2 4, A (MERCK & CO.) 2. 2月. 1 9 7 1 (0 2. 0 2. 7 1) クレーム & US, 3 7 5 8 5 6 1, A	1, 7
X	JP, 5 0 - 9 5 2 7 3, A (田辺製薬株式会社) 2 9. 7月. 1 9 7 5 (2 9. 0 7. 7 5) 第2頁右下欄下から4行目 (ファミリー なし)	1, 7, 8 1 4, 1 5
X	JP, 2 0 0 0 - 2 6 2 9 4, A (三共株式会社) 2 5. 1月. 2 0 0 0 (2 5. 0 1. 0 0) 第41頁化合物XXXVII及びXXXX、第6 0頁参考例 (1 6 b)、第61頁参考例 (1 7 a)、第62頁参考 例 (1 8 a) (ファミリーなし)	1, 7, 8 1 4, 1 5
X	Chan, Rebecca L.; Bruice, Thomas C., The chemistry of an ele ctron-deficient 5-deazaflavin. 8-Cyano-10-methyl-5-deazaisoal loxazine, J. Am. Chem. Soc. (1977), 99(20), 6721-30, 化合物I X	1, 7, 8
X	Kim, Dong Chan; Yoo, Kyung Ho; Kim, Dong Jin; Chung, Bong Yo ung; Park, Sang Woo, Synthesis of new pyrrolidine C-nucleosid es via Staudinger-aza-Wittig cyclization of .gamma.-azido ke tone, Tetrahedron Lett. (1999), 40(26), 4825-4828, 化合物2	1 ~ 5, 8 1 1, 1 4, 1 5
X	EP, 1 0 3 2 1 8, A (HOECHST) 2 1. 3月. 1 9 8 4 (2 1. 0 3. 8 4) 図面1 / 1頁化合物VI、第17頁Tabelle 4 & JP 5 9 - 6 5 0 9 0, A	1 ~ 5, 8 1 1, 1 4, 1 5
P, X	WO, 2 0 0 0 - 7 6 9 8 0, A (山之内製薬株式会社) 2 1. 1 2月. 2 0 0 0 (2 1. 1 2. 0 0) 請求の範囲, 第37頁表8 E x 4の化合物 (ファミリーなし)	1 ~ 5, 8 1 1, 1 4, 1 5, 1 7
X	Mertes, Mathias P.; Zielinski, James; Pillar, Conrad, Approa ches to the synthesis of 1-deazauridine and 2'-deoxy-1-deaza uridine, J. Med. Chem. (1967), 10(2), 320-5, 化合物1 6	1, 2, 4, 8, 1 0, 1 4, 1 5
X	Hirai, Kentaro; Sugimoto, Hirohiko; Ishiba, Teruyuki, Hetero cyclic cation systems. 14. Synthesis of thieno[3,2-e][1,4] diazepine, thiazolo[4,5-e][1,4]diazepine, and s-triazolo[3,4 -c]thiazolo[4,5-e][1,4]diazepine derivatives, J. Org. Chem. (1980), 45(2), 253-60, 化合物1 4 a - c	1, 2, 3, 8, 9, 1 4, 1 5
A	WO, 9 5 - 6 6 4 8, A (協和発酵工業株式会社) 9. 3月. 1 9 9 5 (0 9. 0 3. 9 5) 文献全体 & EP, 6 6 8 2 8 0, A	1 - 1 7

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 18-23 の発明は、治療による人体または動物の体の処置方法に関するものである。

2. ☒ 請求の範囲 1-17 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. の続き

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04
113, C07D487/04 144, C07D471/04 104, A61K31
/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00 11
1, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12,
A61P3/10

B. の続き

C07D487/04 148, C07D471/04 106, C07D471/04
113, C07D487/04 144, C07D471/04 104, A61K31
/505, A61K31/506, A61K31/5377, A61P43/00 11
1, A61P15/10, A61P9/10, A61P11/00, A61P13/12,
A61P3/10

第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-16 及び同 17 に係る発明は、一般式 (I) で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬組成物の発明であるが、同化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえないから、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

しかも、明細書には、上記化合物に包含される広範な化合物のごく一部の化合物についてしか、実質的な開示がない。

したがって、上記請求の範囲及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査報告では、明細書の記載内容に照らし、一般式 (I) で表される化合物において、X が、 $=N-$ で、Y が $-N=CH-$ 又は $=N-\overset{\overset{|}{R^7}}{C}-$ である場合のものについて

調査を行った。また、その調査の課程で、上記場合以外の化合物についての先行文献もいくつか発見したので、これも併せて示す。